

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul FOUCAUD

Né le 18 mars 1904 à Nantes

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Ancien Préparateur de Bactériologie et d'Hygiène

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

LYMPHADÉNIES ALEUCÉMIQUES

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

04p

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul FOUCAUD

Né le 18 mars 1904 à Nantes

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Ancien Préparateur de Bactériologie et d'Hygiène

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

LYMPHADÉNIES ALEUCÉMIQUES

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médicale-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET . . . Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . } Pathologie médicale.
 CLERC . . . }
 DEBRÉ . . . Hygiène.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER . . . Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique
 LEVY-SOLAI. Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN . . . Pathologie médicale.
 MATHIEU . . Pathologie chirurgicale.
 MERCIER (Fernand) . . . Pharmacologie.
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale
 MULON . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PHILIBERT . . Bactériologie
 QUENU . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Fils . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 REPTERER . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE . .	} Clinique chirurgicale.
AUVRAY . .	
CHEVASSU . .	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.

MM.	
LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT . .	} Clinique chirurgicale.
PROUST . .	
SCHWARTZ . .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES CHERS PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

Le Docteur et Madame R. BENON

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE NANTES

MM. les Docteurs GUILBAUD (*in memoriam*), GENDRON, GROSSE, LEROUX, THIBAUT, MIRALLIÉ, TEXIER, LEVESQUE, SEBILLEAU, L. SOURDILLE, MOUTIER.

Dont nous avons été l'élève, l'externe, ou l'interne, en hommage de respectueuse reconnaissance.

A MM. les Docteurs G. BUREAU, Professeur à l'Ecole de Médecine, Médecin des Hôpitaux et BALLET, Professeur suppléant, Chef des travaux de Bactériologie.

Dont nous avons eu l'honneur d'être le préparateur.

A M. le Docteur CASTAGNARY, Chef des travaux d'Histologie, Médecin des Hôpitaux.

Qui a bien voulu pratiquer l'examen histologique de plusieurs de nos cas.

A M. le Docteur PERRIN, Chef des travaux d'Anatomie pathologique.

Qui a bien voulu nous aider de ses conseils et a décrit la partie histologique de la plupart de nos observations.

A M. le Professeur agrégé AUBERTIN, Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a accueilli avec tant de bienveillance et nous a communiqué plusieurs observations.

A Monsieur le Professeur LÉON BERNARD

Professeur de Clinique Phtisiologique
Médecin de l'Hôpital Laënnec
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

I. — INTRODUCTION

Au cours des années d'Internat passées dans les Hôpitaux de Nantes, nous eûmes l'occasion d'observer dans les Services de MM. les Pr^s Mirallié et Sébilleau plusieurs cas d'hyperplasie ganglionnaire sans leucémie, tous différents par leurs caractères histologiques et leur évolution. Cependant toutes ces formes diverses avaient un caractère clinique commun qui avait depuis longtemps frappé de nombreux auteurs : l'adénopathie non accompagnée de leucémie, syndrome que Trousseau avait parfaitement isolé de la leucémie et avait appelé *adénie*. Aussi sur les conseils du Dr Perrin à qui nous devons notre initiation hématologique et l'idée de ce modeste travail, avons-nous décidé de réunir ces observations semblant toutes très disparates, aujourd'hui que de nombreux travaux ont démembré par l'histologie et l'étude du sang le groupe de l'adénie ; mais voyant le lien clinique qui unit de tels faits, autrefois tous rangés sous un même vocable, aspect clinique sous lequel se présente pour la première fois le malade devant le médecin, nous pensons que la présentation de ces observations qui sont rares (puisque en 2 ans de service hos-

pitalier nous n'en avons observé complètement que 4 cas) mérite qu'on s'y attache et qu'on les discute. Nous donnerons donc dans ce travail un simple exposé de faits encore en débat et confus, appelés lymphadénies aleucémiques, maladies auxquelles nous n'avons point la prétention d'apporter de la lumière, mais seulement quelques faits cliniques qui suivront l'exposé de chaque forme.

La question est difficile, mais pour le peu que nous avons fait, la tâche nous a été rendue plus aisée grâce aux conseils que nous avons reçus de nos maîtres au premier rang desquels nous voulons mettre MM. les Pr^s Mirallié et Sébilleau dont les excellents enseignements et la grande bienveillance ont été notre meilleur soutien et envers qui nous gardons une respectueuse reconnaissance. Nous remercions aussi profondément M. le Dr Perrin, dont les encouragements et surtout la part de labeur qu'il a apportée en examinant nos coupes histologiques, ont contribué à l'édification de ce travail. Enfin nous voulons exprimer toute notre profonde reconnaissance à M. le professeur agrégé Aubertin qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et en nous accueillant à son service de l'Hôpital de la Pitié nous a fait le grand honneur de nous donner ses conseils et de nous communiquer les observations de trois de ses malades. Nous nous sommes permis de faire de larges emprunts à ses nombreux travaux.

Nous diviserons l'étude des lymphadénies aleucémiques en plusieurs parties : d'abord un historique de

la question que nous nous sommes efforcé de faire le plus complet possible ; puis les exposés des formes anatomo-cliniques suivis de nos observations.

Nous terminerons par deux courts chapitres de diagnostic et de traitement.

II. — HISTORIQUE

HODGKIN, dans son mémoire de 1832 (1), groupa 7 observations d'une maladie ganglionnaire nouvelle, caractérisée par l'atteinte simultanée des ganglions lymphatiques et de la rate accompagnée de cachexie. Si ces cas furent par la suite reconnus comme disparates et pour la plupart fort différents de ceux que l'on classe aujourd'hui sous le nom de maladie de Hodgkin, l'auteur anglais eut du moins le mérite d'attirer l'attention du monde médical sur ces faits signalés cependant antérieurement par Morgagni (2) et Craigie (3), mais négligés par les médecins.

Le travail illustré par ces 7 observations ouvrait la *période clinique* du syndrome primitif sur lequel devait plus tard se fonder la notion des lymphadénies aleucémiques.

On confond alors le lymphadénome, la leucémie, le lymphosarcome dans une même nosographie et c'est

(1) HODGKIN (*Medic. Chirurg. Transact*), 1832, vol. XVII, p. 68.

(2) MORGAGNI (*De sebilus et causis morborum*), 1761, Epist. 68.

(3) CRAIGIE (*Elements of general and pathological anatomy*), 1828, p. 250.

WIRCHOW qui, en 1845, examinant le sang des malades, put constater dans de nombreux cas l'augmentation considérable des globules blancs et isoler la leucémie lymphoïde. Pendant une dizaine d'années on tend alors à mettre tous les cas d'hypertrophie chronique des ganglions lymphatiques dans le cadre de la leucémie jusqu'à ce que, en cette même année 1856, BONFILS, sous le nom de cachexie sans leucémie (1), WILKS et PAVY proposant le nom de maladie de Hodgkin (2), établissent l'existence d'hypertrophies ganglionnaires sans altérations sanguines.

*
* *

L'examen quantitatif du sang permettra le diagnostic entre la leucémie lymphatique et la cachexie sans leucémie ; dans cette *période hématologique* des faits semblables à ceux des précédents auteurs sont signalés par TROUSSEAU, WUNDERLICH (1858), VIRCHOW qui propose le nom de lymphosarcome, COSSY (3) (1861), CONHEIM qui, en 1865 crée l'appellation de pseudo-leucémie, c'est-à-dire d'affection ne différant ni cliniquement, ni anatomiquement de la leucémie de Virchow, mais n'en présentant pas les altérations sanguines caractéristiques. Wunderlich reprend alors ses observations antérieures et considère ces cas comme le premier stade d'une leucocythémie, mais sans en apporter de preuve évidente.

(1) BONFILS (*Société Médicale d'observation de Paris*), 1856, t. 1, p. 157.

(2) *Guys Hospital reports*, 1856, vol. II, p. 114.

(3) COSSY (*Echo Médical de Neuchâtel*), 1861.

En 1866 CORNIL et RANVIER proposent le terme de lymphadénie aleucémique (1), et enfin TROUSSEAU dans une leçon magistrale (2) appelle *adénie* l'hypertrophie généralisée des ganglions lymphatiques, formant des tumeurs indolores et mobiles, ne s'enflammant ni suppurant jamais, ayant une marche progressive et fatale, sans leucocythémie ; par conséquent se différenciant essentiellement de la leucémie lymphoïde : « C'est une espèce morbide nouvelle dans la grande famille ganglionnaire ». Bien qu'éliminant cliniquement la tuberculose, la syphilis, le cancer, et attribuant l'adénie à une cause spécifique, Trousseau semble avoir englobé en elle des cas de tuberculose, de lymphosarcomatose, etc., etc.

La question ne devait pas progresser davantage tant que l'histologie n'allait pas éclairer le groupe confus des lymphadénies et par la valeur et la précision de ses données nécessairement le démembrer.

*
* *

Cette *période histologique* est ouverte en 1888 par BARD (3), puis GUILLERMET en 1890 (4), qui séparent les lymphadénies non leucocythémiques en deux groupes : les cancers des ganglions (tumeurs primitives et mul-

(1) CORNIL (*Archives gen. de Médecine*), 1865, t. II, p. 206.

(2) TROUSSEAU (*De l'Adénie. Cliniques Méd. de l'Hôtel-Dieu*, t. III, p. 609.

(3) BARD (*Lyon Médical*), 1888.

(4) GUILLERMET. De l'Adénie Sa nature infectieuse. *Thèse de Lyon*, 1890.

tiples) ; et les adénies infectieuses qui semblent correspondre à la lymphogranulomatose, mais dont la description est encore confuse puisque BEZANÇON et GRIFFON en 1899 décrivent des lésions analogues sous le nom de lymphadénome métatypique (1). D'autre part Guilhaumet a fait le premier des recherches bactériologiques dont les résultats furent d'ailleurs négatifs.

En Allemagne, seule la tuberculose ganglionnaire hypertrophifiante était isolée du groupe de la pseudo-leucémie, groupe que Virchow en 1892 considère comme « un pêle-mêle où les auteurs ont accumulé tous les cas qu'ils se reconnaissent incapables de classer ». Les auteurs qui avaient contribué à l'isolement de la tuberculose ganglionnaire étaient ASKANAZY (1888), WEISHAUP (1891) décrivant avec preuve anatomique des lymphadénies tuberculeuses évoluant sous une forme fébrile récurrente en imposant pour une pseudo-leucémie subaiguë. Avant eux Pel et Ebstein avaient en 1887 décrit une fièvre récurrente chronique accompagnée de splénomégalie intermittente, d'hépatomégalie, d'anémie progressive et lente, sans altération du sang, mais dont ils ne déterminaient pas la nature.

En France les beaux travaux de SABRAZÈS (2) (1892) repris par son élève DUCLION (3) (1897), les articles et observations de COURMONT, TIXIER et BONNET (4) (1892 et

(1) BEZANÇON ET GRIFFON (*Société anatomique*), 30 juin 1899.

(2) SABRAZÈS (*Bulletin de la Société anat. et physiol., de Bordeaux*), 8 février 1892.

(3) DUCLION (*Thèse Bordeaux*), 1897).

(4) De la lymphadénie tuberculeuse et viscérale (*Journ. de phys. et path. gén.*), 1899, p. 826.

99), de DELBET (1893), de BERGER et BEZANÇON, précisent cette simulation du lymphadénome par la tuberculose ganglionnaire.

Le démembrement devait se continuer avec la fécondité de la période histologique suivante, dominée par l'école d'Erlich et Paltauf, qui devait amener l'individualisation des 3 types histio-pathologiques.

KUNDRAT en 1893 décrit la lymphosarcomatose (1) : lésion ganglionnaire d'emblée multifocale, envahissante et infiltrante, mais non néoplasique et ne produisant pas de métastases; mais expression fâcheuse, évoquant trop par sa terminologie, l'idée de cancer.

PINKUS (2) en 1898-99 insiste particulièrement sur l'intégrité du nombre des leucocytes dans ce qu'il nomme les « pseudo-leucémies vraies », dont les lésions anatomiques sont semblables à celles de la leucémie lymphoïde. Par la suite on apprit que parfois cette pseudo-leucémie peut être le premier stade d'une leucémie, ou au contraire (cas le plus fréquent) que ces lésions de leucémie restent telles jusqu'à la mort, sans modifications sanguines : c'est la lymphomatose aleucémique de Türk, la lymphocytomatose aleucémique de Nœgeli.

PALTAUF (3) en 1897, puis l'année suivante son élève STERNBERG (4), isolent un troisième type d'hypertro-

(1) KUNDRAT (*Wiener Klin. Wochensch.*) 1893. p. 311.

(2) PINKUS. Pseudoleukæmie (*Spez. Path. und Ther de Nothnagel*), 1911, t. VIII.

(3) PALTAUF (*Erg. et Path. Lubarsch-Ostertag*), 1897.

(4) STERNBERG (*Zeitschr. f. Heilkunde*), 1898, t. XIX, p. 21.

phie ganglionnaire caractérisé par des lésions histologiques particulières du tissu lymphoïde, comparables aux altérations du tissu de granulation et qu'ils nommèrent granulomatose ou lymphogranulomatose. En plus, d'après leurs observations cliniques ils classent cette affection nouvelle parmi « les tuberculoses atypiques du système lymphatique évoluant sous le masque de la pseudo-leucémie ». (Tel est le titre du travail de Sternberg).

Nombreux furent les histologistes dont les travaux confirmèrent cette entité nouvelle : BEZANÇON et LABBÉ (1), BEZANÇON et CLERC (2), DOMINICI et RIBADEAU-DUMAS (3). Surtout BENDA qui au Congrès des pathologistes Allemands de 1904, rapproche ce tissu de granulation des néoplasies malignes, en élimine l'étiologie tuberculeuse et le nomme granulome malin. D'autre part Aschoff, Clarke, Andrews, Reed, Simmonds, en font une étude histologique complète.

*
* *

Alors les discussions s'ouvrent sur le chapitre complexe de l'étiologie de la lymphogranulomatose maligne, appelée aussi à tort maladie de Hodgkin. Il est remarquable de constater combien à cette époque le syndrome isolé par Paltauf-Sternberg attire les recher-

(1) BEZANÇON et LABBÉ (*Congrès Médical de Lille*), 1899.

(2) BEZANÇON et CLERC (*Bull. Soc. anat.*), juin 1899.

(3) DOMINICI et RIBADEAU-DUMAS. Révision du lymphosarcome (*Société de Biologie*), vol. 64 (p. 37) et vol. 65 (p. 208).

ches et multiplie les travaux, alors que la question des anciennes lymphadénies aleucémiques est délaissée.

En ce qui concerne la lymphogranulomatose CHIARI et YAMASAKI la considèrent en 1904 comme prédisposant à la tuberculose, mais sans rapport avec elle. SCHMINCKE et KIRCHNER (1908) lui dénie sa nature tuberculeuse. WARNECKE et STERNBERG parlent d'un virus tuberculeux modifié, ou atténué (Türk). Les recherches bactériologiques donnent divers résultats : SIMMONDS, LICHTENSTEIN et KLING, FRANKEL et MUCH, STIKER et LOWENSTEIN en 1910, K. et O. MEYER en 1911 ont des inoculations positives en faveur du bacille tuberculeux (1). ASCHOFF, ZIEGLER, CROWDER, PALTAUF lui-même en 1912 échouent dans ces mêmes recherches et renoncent à l'origine tuberculeuse.

On lui établit alors une origine infectieuse due à des microbes pathogènes divers : B. de la lèpre (Schulz). *Bacterium Coli* (Gubli et Barbacci). Staphylocoque (Roux et Lannois; Combemale). Streptocoque (Mafucci, Labbé et Jacobson). *Proteus vulgaris* (Longcope). D'autres décrivent un bacille atypique (Delbet); un bacille pseudodiphthérique trouvé par Nicolas et Favre et appelé corynebactérium Hodgkini par les Américains (Bunting et Yates; Billings et Rosenow). LORRAIN et RENDU en 1922 ont découvert (2) un bacille voisin du para A et proche de celui décrit par GÉNÉVRIER et LORRAIN l'année précédente (3).

(1) Ces expériences sont rapportées en détail dans la thèse de GUGGENHEIM, p. 111 et suiv.

(2) LORRAIN et RENDU (*Société anatomique*, décembre 1923,

(3) GÉNÉVRIER et LORRAIN (*Soc. Méd. des Hôp.*), 31 mars 1922.

Enfin on a incriminé des parasites (Pawloski, Byron; Bramwell (1).

La nature syphilitique en a été soutenue par LÖEWENBACH, BENDA et FABIAN, CAAN. Mais postérieurement les observations ont montré qu'il ne s'agit que de coïncidence (cas de Langeron) (2).

En définitive rien n'est moins précis que la nature infectieuse spécifique de la maladie de Hodgkin et même que son étiologie générale.



L'étude *hématologique*, enrichie grâce aux travaux d'Erlich de 1893, prenait un nouvel essor avec l'étude *clinique* parallèlement à ces travaux bactériologiques.

VAQUEZ et RIBIERRE en 1900 soulignent les premiers la polynucléose (3) WIDAL et LESNÉ l'éosinophilie (4). La polynucléose considérée comme importante par Hutchinson, Schur, Nøegeli, Lehndorff, est jugée comme l'indice d'une réaction secondaire par Longcope, Muir, Ruffin. En 1910 FABIAN rapporte tous les résultats de ces recherches hématologiques (5) et avec NØGELI montre que cette polynucléose est une réaction biologique liée au

(1) BRAMWELL (*Clinical Studies*), 1908 (vol. VI), 1909 (vol. VII), 1910 (vol. XIII).

(2) LANGERON. Syphilis et mal. de Hodgkin (*Soc. Méd. des Hôp.*), 9 décembre 1927.

(3) VAQUEZ et RIBIERRE (*Soc. Méd. des Hôp.*), 27 juillet 1909, 14 décembre 1900.

(4) WIDAL et LESNÉ (*Soc. Méd. des Hôp.*), 1899, p. 696.

(5) FABIAN (*Wiener. Klin. Wochenschr.*), 1910, n° 4.

processus inflammatoire de la lymphogranulomatose maligne.

De même Fabian en 1911 donne une vue d'ensemble très nette de la question et la même année ZIEGLER relate avec d'excellents détails cliniques et histologiques 15 observations personnelles mais disparates et qu'ils veut toutes rapporter à la maladie de Hodgkin (d'après lui il y aurait une forme purement hyperplasique, et le mycosis fongioïde et la maladie de Mikulicz en seraient des formes cliniques). C'est au point de vue nosographique faire retour en arrière.

En France M. CLERC (1) revise la question complexe des lymphadénies en général qu'il divise en deux grands groupes : lymphadénie typique et lymphadénie atypique (ou métatypique). Pour cet auteur la Maladie de Hodgkin ne se dégage pas encore des différents groupements de lymphadénies et répondrait plutôt à un syndrome s'observant dans la lymphadénie typique à forme leucémique ou dans la lymphadénie atypique à forme ganglionnaire. Plus tard ce même auteur fera entrer ce qu'on appelle couramment maladie de Hodgkin dans la lymphadénie atypique à réaction lymphogranulomateuse, la rangeant parmi les tumeurs néoplasiques à caractère inflammatoire.

Au contraire dès 1913, GUGGENHEIM, LACRONIQUE, RIEUX (2) séparent le syndrome Hodgkin-Sternberg des

(1) CLERC (*Presse Médicale*), 1910, n^{os} 32-33 et 37.

(2) RIEUX. Revue critique de la pseudo-leucémie (*Archives des maladies du cœur*). Juillet 1912 ; La Maladie de Hodgkin (*Paris Médical*), avril 1913, page 573.

autres tumeurs ganglionnaires que n'accompagnent pas un état leucémique et lui accorde une nature infectieuse non néoplasique ; cette idée est répétée et reprise par MASSON, MÉNÉTRIER et Mme BERTRAND-FONTAINE (1), DENNIEL, FERRATA.

En 1914 FAVRE et BÉRARD décrivent une forme localisée « pseudo-sarcomateuse » de granulome malin. FAVRE (2) en 1918-20 insistant sur la valeur et la constance de l'éosinophilie et des lésions prurigineuses propose la dénomination d'adénie éosinophilique prurigène ; il parle aussi des manifestations pleuro-pulmonaires de l'affection. HARVIER en 1919 rapporte 3 cas de lymphadénie à pseudo-fièvre ondulante. COLRAT dans sa thèse de 1920 reprend les idées de Favre, étudie l'histogénèse et d'après l'éosinophilie émet l'hypothèse d'une origine parasitaire de la maladie (3). GASTINEL et REILLY en 1923 séparent encore nettement la maladie de Hodgkin des autres tumeurs ganglionnaires (4), discutant son origine néoplasique à propos de 4 observations. Il faut encore citer les belles thèses de PRIEUR, qui reprend tous les points de vue clinique et anatomique de la question ; pour lui l'origine en est inflammatoire et « la forme généralisée réalise le tableau de l'adénie de Trousseau (p. 56) » ; la thèse de DENNIEL

(1) MÉNÉTRIER et Mme BERTRAND-FONTAINE (*Soc. Méd. des Hôp.*), 1924, p. 45.

(2) FAVRE (*Annales de dermat. et syphiligr.*), année 1918-19, t. VII, n° 1.

(3) COLRAT (*Thèse de Lyon*), 1920.

(4) GASTINEL-REILLY et POTEZ (*Bulletin Médical*). 1923, n° 2.

qui s'attache surtout à l'étude anatomo-pathologique et rapporte deux observations particulièrement intéressantes. Les observations se multiplient ; les auteurs décrivent des formes diverses de la lymphogranulomatose : généralisées, localisées à la rate, au médiastin, etc... Enfin en 1927-28 M. AUBERTIN, ayant publié ou étudié un grand nombre d'observations, met au point la question avec R. LÉVY (1). Suivent un travail de BEAUJARD sur le traitement radiothérapique et un article de LOUSTE et LÉVY-FRANKEL sur les manifestations cutanées (2). Durand fait paraître une petite monographie très complète et précise de l'affection. Dans ces dernières années les discussions furent nombreuses sur la nature néoplasique ou infectieuse de la lymphogranulomatose. Il semble que la plupart des auteurs se rallient à la seconde conception, la nature néoplasique de l'affection ne conservant plus que des partisans en Amérique (Parkes Weber, Mac-Callum, Moorhead, Colly). Quelques auteurs se sont ralliés à une théorie mixte faisant de la lymphogranulomatose maligne un fait de transition entre la néoplasie et la lésion inflammatoire ; ce que Dominici et Ribadeau-Dumas avaient vu en décrivant leur pseudo-sarcome inflammatoire (3) (1908). Ne devrait-on pas alors ranger cette affection près de la leucémie aiguë et du sarcome infectieux des poules.

(1) AUBERTIN et R. LÉVY *Journal Médical Français*, janvier 1928.

(2) Voir (*Journal Médical Français*) janvier 1928.

(3) (*Société de Biologie* . 4 et 25 juillet 1908.



Les travaux sur les lymphadénies aleucémiques n'ont pas été aussi nombreux que ceux sur la Maladie de Hodgkin depuis que Sternberg eut individualisé ce syndrome. Néanmoins le démembrement du grand groupe de l'adénie s'est poursuivi. Dès 1897 l'isolement de la lymphadénie tuberculeuse est réalisé par Sabrazès et Duclion, et les travaux sur cette question poursuivis par Bezançon et Labbé, Baumgarten en 1899, Broca au Congrès de chirurgie de 1902, plus tard Mendel et Sternberg, enfin un récent article de Sabrazès met au point la question (1).

D'autre part LÖWENBACH en 1899, POTIER, WEILL (de Lyon) et BERNHEIM (2) en 1924 séparent les adénopathies syphilitiques tertiaires et hérédo-syphilitiques du groupe lymphadénique. A l'étranger HABERFELD en 1914 décrit des formes lymphadéniques de la lèpre.

Le lymphosarcome et la lymphomatose n'ont pas été aussi nettement différenciés que ces dernières affections. Néanmoins pour le lympho-sarcome surtout de beaux travaux ont été menés après Kundrat par SABRAZÈS et DUCLION en 1899 au Congrès de Lille, RIBBERT, MÉNÉTRIER (3), AUBERTIN, BEZANÇON et LABBÉ décrivant le lymphocytome métatypique, FERRATA apportant des vues histologiques nouvelles, MASSON en

(1) (*Journal Médical Français*) janvier 1928.

(2) (*Journal de Médecine de Lyon*). 1924.

(3) MÉNÉTRIER (*Le Cancer*). Nouv. éd. 1926.

1923 (1), enfin les thèses de QUIGNON et surtout de PRADE en 1926, l'article de Sabrazès de 1928 qui apportent des faits, essaient de mettre de l'ordre dans l'histologie et l'histogénèse si complexes des proliférations lymphocytiques malignes ganglionnaires. Signalons aussi les faits de lymphosarcomes développés au dépens du tissu réticulo-endothélial remarqués autrefois par CHAMBARD (2) et repris par EWING (3) puis GOORMAGHTIGH et FIRKET (4).

La lymphomatose a été laissée un peu de côté. La question a été agitée seulement de loin en loin, par les publications de VAQUEZ et RIBIERRE en 1900 et 1902, WEILL et CLERC en 1902, de cas de lymphadénies et lymphocythémies aleucémiques qui tendent à faire mieux séparer la leucémie de la lymphomatose, que Clerc appelle leucémie avortée (5). CLERC en 1910 dans plusieurs articles (6) classe tous ces faits de lymphadénies qu'il sépare en typiques et atypiques, ces dernières renfermant les lympho-sarcomes et la Maladie de Hodgkin. RIEUX en 1912 (7) dans une revue critique de la pseudo-leucémie fait entrer dans ce groupe « toutes les affections qui intéressent tout ou partie du

(1) MASSON. *Traité de Sergent*, t. XXVII.

(2) CHAMBARD, Contrib. à l'étude du carcinome primitif des ganglions (*Progrès Médical*) 1889.

(3) EWING (*Néoplasie diseases*) 1922.

(4) (*Société de Biologie*) 31 janvier 1923. et 3 décembre 1927.

(5) *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 27 juillet et 14 décembre 1900; 10 octobre et 7 novembre 1902.

(6) (*La Presse Médicale*), 1910, n^{os} 32-33 37.

(7) RIEUX. *Annales des Mal. du Cœur*. Juillet 1912.

système hématopoïétique, qui réalisent l'aspect de la leucémie mais qui n'offrent pas de modifications leucémiques du sang ». Nous ne trouvons pas de travaux sur cette question jusqu'aux travaux de CLERC de 1923 et 1925 (1) qui reprend la même classification qu'antérieurement. M. ACBERTIN s'est attaché à la question et a publié des cas reliant la lymphadénie et la lymphocythémie aleucémique à la leucémie lymphoïde (2). Enfin M. LETULLE tout dernièrement (3) a décrit sous le nom de lymphocytome malin un cas de dégénérescence lymphoïde montrant une malignité intermédiaire entre celle des lymphadénies typique et atypique, mais conservant son substratum histologique de lymphomatose.

(1) (*Nouveau Traité de Médecine*), t. IX ; (*Monde Médical*) juin, 1925.

(2) (*Soc. Méd. des Hôpitaux*) 16 novembre et 23 novembre 1928.

(3) (*Annales des Maladies du Cœur*, 1927, n° 11.

III. — CLASSIFICATION.

FORMES ANATOMO-CLINIQUES

Nous entendons par lymphadénies aleucémiques toutes les hyperplasies ganglionnaires chroniques s'accompagnant ou non de métastases mais à évolution progressive et fatale, qui ne présentent pas d'altérations leucémiques du sang.

Nous essaierons de classer ces faits en nous basant sur l'hyperplasie ganglionnaire qui peut être soit autonome, soit inflammatoire et qui donne lieu à des aspects anatomo-cliniques particuliers.

1° Si l'HYPERPLASIE EST AUTONOME elle peut :

a) S'accompagner de lésions sanguines portant sur l'augmentation de la série blanche et donner lieu à la *leucémie lymphoïde* (1).

b) Ne présenter aucune lésion quantitative de la série

(1) Nous plaçons à dessein la leucémie lymphoïde dans ce tableau, car nous verrons par la suite qu'il existe tous les intermédiaires entre la lymphadénie aleucémique et la leucémie, toutes deux affections faisant partie du grand groupe de la lymphomatose.

blanche ; l'histologie devra alors intervenir et diviser l'hyperplasie en :

1° Typique, ce qui correspond à la *lymphomatose* ;

2° Atypique, ce qui correspond au *lymphosarcome* ;

II° Si maintenant l'HYPERPLASIE EST INFLAMMATOIRE, les lésions seront causées soit :

a) Par un agent spécifique connu : là se placent :

lymphadénie tuberculeuse (ou adénopathie tuberculeuse pseudo-lymphadénomateuse),

lymphadénie syphilitique ;

b) Par un agent spécifique inconnu : on classe là :

la lymphogranulomatose maligne (ou maladie de Hodgkin),

la lymphogranulomatose inguinale bénigne de Nicolas et Favre.

Les lymphadénies tuberculeuses sont bien connues ; leur étude se rattache mieux à celle de la tuberculose ; de même les lymphadénies syphilitiques font partie du domaine de l'infection syphilitique plus que de celui des tumeurs ganglionnaires ; elles sont assez rares, moins fréquentes que les tuberculoses ganglionnaires.

Quant à la lymphogranulomatose inguinale bénigne de Nicolas et Favre, des formes extra inguinales pouvant faire penser à l'adénie ont été signalées par Ravaut, mais cette adénopathie éminemment inflammatoire et même contagieuse se rattache davantage à la syphiligraphie, et si parfois par sa localisation et son histopathologie elle rappelle la maladie de Hodgkin, elle

n'a ni les caractères de généralisation, ni l'inexorabilité des lymphadénies.

Donc parmi ces dernières nous n'étudierons que la lymphomatose, le lymphosarcome, et la lymphogranulomatose maligne. Nous ferons suivre l'exposé de chacune de ces formes des observations que nous avons recueillies et jugées correspondre à l'aspect décrit.

Lymphomatose

Nous décrirons d'abord la *lymphomatose*, désignant par ce simple mot la lymphadénie typique aleucémique à réaction lymphoïde de Clerc la lymphadénie aleucémique de Cornil et Ranvier, la pseudo-leucémie vraie de Pinkus, hyperplasie autonome rigoureusement localisée au tissu lymphoïde.

Sans discuter l'origine de la lymphomatose, dont l'étiologie a été tour à tour attribuée à la tuberculose, à la syphilis, à un germe infectieux connu ou inconnu, nous dirons que cette affection a de grands rapports anatomo-cliniques et en partie hématologiques avec la leucémie lymphoïde et participe aux données étiologiques de cette dernière. Elle se développe cependant plus facilement chez de jeunes sujets ; parfois on pourrait invoquer, du moins en tant que cause occasionnelle, des irritations chroniques, dentaires en particulier.

Le *début* est insidieux, par une adénopathie parfois très discrète de la région cervicale ou sous-maxillaire, le plus souvent symétrique. Lentement ces ganglions

grossissent jusqu'à parfois atteindre le volume d'une orange réalisant l'aspect proconsulaire. Simultanément ou successivement se développent des tumeurs ganglionnaires analogues dans les aisselles, les aines ; des troubles de compressions diverses (dyspnée et toux, névralgies ou paraplégies, ascite) traduisent l'envahissement ganglionnaire des groupes médiastinaux, paravertébraux ou mésentériques. Tous ces ganglions se développent lentement d'une façon régulière ou plus souvent par poussées subaiguës parfois fébriles ; l'indolence en est remarquable, *ils gardent leur mobilité et ne suppurent jamais*.

La rate est en général modérément hypertrophiée et atteint exceptionnellement le volume d'une rate leucémique ; elle n'est ni palpable, ni douloureuse. Le foie est également hypertrophié.

Les autres organes (poumons, reins, intestin) sont intéressés dans la mesure de leur envahissement par le tissu lymphoïde. On peut alors constater une diminution de la respiration, un souffle, un épanchement pleural séro-fibrineux souvent, plus rarement hémorragique (comme nous l'avons constaté dans notre observation II) ; ou bien on perçoit des masses intestinales.

La peau est parfois le siège d'un prurit intense (prurigo lymphadénique de Dubreuilh), ou de lésions cutanées infiltrées, vésiculeuses, ou simplement érythrodermiques, toutes très prurigineuses. Ce prurit s'observe avec une fréquence bien moindre dans la lymphomatose que dans la lymphogranulomatose maligne. On peut faire entrer dans la lymphomatose cutanée le *my-*

cosis fongoïde d'Alibert (1865) qui, après une phase d'érythodermie dite prémycosique et une autre lichénoïde, aboutit à la formation de nodules dermo-hypodermiques composés d'amas lymphoïdes.

La fièvre est très rare ; quand elle existe elle se présente seulement comme une ascension passagère à 38°5 ou 39° au moment des poussées ganglionnaires ; elle serait l'apanage des formes à polynucléose sanguine, et n'a pas le caractère continu ou intermittent de la fièvre de lymphogranulomatose.

Le sang montre l'absence de modifications quantitatives, du moins en principes. L'anémie est plus ou moins accentuée, en général légère, sauf à la période terminale au cours de laquelle on a pu observer une anémie pernicieuse. Le chiffre des leucocytes est normal ou atteint au plus 15 à 20.000 éléments, très éloigné par conséquent des taux de la leucémie. Il y a même parfois leucopénie (2.300 G. B. dans un cas de Vaquez et Ribierre).

Au point de vue qualitatif la formule peut être parfois normale, mais le plus souvent dévie vers la mononucléose, développée au profit des lymphocytes et des moyens monos, et pouvant atteindre 92, 97 % et réaliser une formule de leucémie lymphoïde. Dans ces cas l'éosinophilie est très faible, sinon nulle. D'autres fois on observera une polynucléose neutrophile avec légère éosinophilie (1). Les réactions myéloïdes sont exception-

(1) M. AUBERTIN différencie ces syndromes selon la formule sanguine :
« Nous préférons désigner la lymphocythémie aleucémique sous le nom

nelles. Ajoutons que les formules peuvent parfois se transformer complètement passant de la polynucléose à une mononucléose finale.

Nous avons décrit brièvement la lymphomatose généralisée à tout le système lymphatique spléno-adénique ; mais les lésions peuvent se localiser soit aux ganglions seuls et cela d'une manière diffuse à tout le système ganglionnaire, ou seulement à un groupe (formes cervicale, médiastinale, mésentérique), soit seulement envahir un ou plusieurs organes : rate, testicule, amygdales, thymus, peau, moelle osseuse, donnant des signes physiques de leur localisation. L'envahissement des poumons, des reins, du foie, du cœur ne détermine pas de signes spéciaux et ne s'observe guère que dans les formes généralisées.

*
* *

LES LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES de la lymphomatose possèdent un caractère hyperplasique démesuré, envahissant mais non infiltrant, ne s'écartant pas trop du type cellulaire originel : lymphadénie typique de Clerc.

Macroscopiquement elles se présentent sur les divers organes comme des masses blanc rosé ou lardacées, d'un volume variant d'un pois (et moins) à une noix,

de *subleucémie lymphoïde* puisque ce qui est essentiel dans l'état leucémique c'est la modification qualitative des leucocytes et non leur nombre. Le terme de *lymphadénie aleucémique* serait réservé aux cas à formule leucocytaire normale ou à type de polynucléose ». *Soc. Méd. des Hôp.*, 23 novembre 1928

plus ou moins dures à la coupe, mais non ramollies, ni caséeuses en leur centre. Le développement d'une ulcération en plein tissu lymphoïde (comme nous l'avons constaté dans le poumon de notre cas II) est une exception. Le volume des ganglions correspond à celui observé pendant la vie. Chaque élément même s'il est très gros, est séparable des autres, nettement délimité et n'adhère pas aux tissus voisins ; la consistance en est peu ferme, la coupe sèche, lardacée. A la coupe des organes, qui peuvent tous présenter l'envahissement lymphoïde, on constate les mêmes masses blanchâtres déformant ou bosselant plus ou moins les tissus, mais en restant délimitées par une capsule. La rate est toujours atteinte, la moelle osseuse est presque toujours lésée.

Histologiquement seulement on peut préciser le siège et la nature de telles lésions, qui sont surtout caractéristiques dans les ganglions. Les différentes zones de l'un de ces organes hypertrophiés : sinus, follicules, cordons ont entièrement disparu, envahis par des amas considérables de lymphocytes, parsemés de quelques lymphoblastes ; les caryokinèses, les cellules à type macrophagique sont fréquentes ; mais il n'y a ni polynucléaires, ni éosinophiles. Le reticulum fibrillaire est irrégulier, épaissi, souvent masqué par l'épaisseur des lymphocytes ; il faut par des procédés spéciaux se débarrasser des éléments cellulaires pour mettre en évidence ce stroma réticulé. La capsule n'est pas envahie, protégée par une lame conjonctive qui peut être parfois infiltrée. L'envahissement lymphoïde peut se propager aux autres organes : à la rate, constamment atteinte où les lym-

phomes sont surtout localisés aux corpuscules de Malpighi, au foie où ils atteignent les espaces portes, aux reins, aux poumons, aux plaques de Peyer, enfin partout où existe du tissu lymphoïde et des espaces du tissu conjonctif interstitiel. Ces lésions ont les mêmes caractères d'hyperplasie lymphocytaire envahissante que celles des ganglions.

*
* *

L'ÉVOLUTION de la lymphomatose mérite de retenir l'attention. Le plus souvent la marche de la maladie est lente, subaiguë ; les poussées ganglionnaires sont intermittentes avec de longs intervalles de rémission ou de guérison apparentes ; le traitement radiothérapique amène, surtout au début, des améliorations notables mais passagères. Généralement l'anémie est progressive, la cachexie s'installe et emporte le malade, à moins que la mort ne soit causée par des troubles compressifs, généralement médiastinaux, ou bien par une infection intercurrente (1). Il est remarquable que cette évolution se soit faite tout entière sans modification notable des leucocytes, dont le chiffre terminal est le même qu'au début, rarement diminué ; ce taux peut cependant atteindre au maximum 15 à 20.000 éléments ; c'est la lymphomatose aleucémique. Si le taux monte aux environs

(1) Nous n'avons pu vérifier si, comme il est de règle dans la leucémie lymphoïde, les ganglions diminuent de volume au moment d'infections intercurrentes. Nous avons observé ce fait dans une maladie de Sternberg (obs. VII).

de 40.000 (chiffre rare) on est en présence d'une lymphomatose subleucémique. La formule, avons-nous vu, peut se porter soit vers la lymphocythémie et réaliser une formule de leucémie lymphoïde (subleucémie lymphoïde) soit vers la polynucléose (lymphadénie aleucémique) : elle restera alors telle ou plus souvent deviendra secondairement mononucléaire.

Il est exceptionnel de voir une lymphomatose aleucémique se transformer en leucémie lymphoïde, c'est à-dire d'observer l'ascension du nombre des globules blancs au chiffre habituel d'une leucémie (à partir de 80.000 environ). Les faits méritent par leur rareté d'être examinés, car ils posent le problème des rapports entre la leucémie et la lymphadénie aleucémique et de l'évolution même de la leucémie. D'une part les rapports anatomiques de ces deux affections sont très proches ; les deux processus histologiques sont de la même nature lymphomateuse et envahissent semblablement le système lymphatique et les organes ; d'autre part la formule sanguine qui offre de la mononucléose et lymphocytose. Dès 1863, Wunderlich avait émis l'hypothèse d'une même maladie et à la suite de Pinkus, vers 1900, divers auteurs avaient regardé la pseudo-leucémie comme le premier stade d'une leucémie. Des faits confirmatifs ont été apportés tout dernièrement par M. AUBERTIN :

Chez un premier malade (1), il s'agit d'une lymphadénie aleucémique, c'est-à-dire d'une lymphomatose avec chiffre

(1) (*Soc. Méd. des Hôpitaux*) avec POUMAILLOUX, 16 novembre 1928.

leucocytaire subnormal (14.800) et formule normale, diagnostique confirmé par une biopsie, qui en 6 mois se transforma en leucémie lymphoïde classique avec 71.300 leucocytes et 98 mononucléaires %, à évolution rapidement fatale.

Le 2^e cas (1) correspond à une lymphocythémie aleucémique, c'est-à-dire à une lymphadénie à formule leucémique (55 mononucléaires %) sans augmentation des leucocytes (9.600) ayant abouti en 5 mois à une leucémie lymphoïde.

— On trouve dans les observations antérieures quelques cas analogues :

1^o Un de PRETI : lymphadénie aleucémique (plutôt subleucémique puisqu'il y avait 16.400 G. B.) avec mononucléose (66 lympho, 13 gds., monos, 19 polyn.) dont le chiffre leucocytaire atteignit 36 000, puis 100.000 éléments avec 87 % de lymphocytes (2). Éléments histologiques arrondis et uniformes.

2^o GOUGET et THIBAUT ont rapporté un cas de lymphadénie aleucémique survenue chez un jeune homme de 16 ans se manifestant par des adénopathies généralisées, 4000 globules blancs dont 78 poly. neutro. 2 éosinophiles, 20 monos ; la biopsie montrait de la lymphocytose pure. Trois mois après le début : 114.000 G. B., dont 84 lympho, 16 poly. neutro. Mort en 2 mois avec phénomènes urinaires discrets, épanchement pleural, œdème, fièvre. A l'autopsie l'infiltration lymphoïde des deux reins était massive (3).

3^o BABONNEIX et TIXIER ont publié un cas net de leucémie lymphoïde développée chez un vieillard porteur d'une splé-

(1) (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 23 novembre 1928. M. P. Weill possède 4 cas analogues.

(2) (*Riforma Medica*), 14 février 1914, n^o 7.

(3) GOUGET et THIBAUT (*Soc. Méd. des Hôpitaux*), 12 mai 1911.

nomégalie chronique depuis 11 ans, sans adénopathies. S'agissait-il sans doute d'une forme splénique de lymphomatose (1).

4° Nous exposons plus bas (obs. II) l'histoire d'une lymphocythémie aleucémique (7.000 G. B.) se transformant au bout de 18 mois en lymphocythémie subleucémique (48.000 G. B.).

Ces faits rares montrent qu'il existe suivant l'expression de M. Aubertin un « stade préleucémique » de la leucémie lymphoïde. A ce stade très rarement observé (car l'état leucémique est rapidement constitué même quand les ganglions sont très peu volumineux) correspondrait une période de lymphomatose aleucémique avec mononucléose, semble-t-il, ou beaucoup plus rarement formule leucocytaire normale.

Que se passe-t-il ? La leucémie lymphoïde se manifestant d'emblée avec tous ses caractères survient surtout chez le vieillard ; au contraire la lymphomatose préleucémique chez des individus jeunes. Est-ce que à cet âge les organes lymphoïdes ganglionnaires et autres ne sont pas plus aptes à conserver les productions lymphoïdes, en somme à les emprisonner, tandis que chez le vieillard cette action frénatrice des ganglions ne s'exerce plus et permet un envahissement lymphoïde du sang immédiat, généralisation ne survenant chez les jeunes qu'à une époque avancée de la maladie et de la cachexie ? Les faits semblent le montrer. Aussi pou-

(1) BABONNEIX et TIXIER (*Gazette Médicale de Nantes*, 30 août 1913, n° 35).

vons-nous conclure avec ces phrases de M. Aubertin :
« La lymphadénie aleucémique avec lymphocythémie
« et la leucémie lymphoïde ne sont en réalité qu'une
« seule et même maladie puisque la première peut,
« exceptionnellement, il est vrai, se transformer en la
« seconde... Le syndrome leucémie n'est qu'un cas par-
« ticulier, le plus fréquent d'ailleurs, d'une affection gé-
« nérale, la lymphomatose ».

*
* *

La gravité de la lymphomatose est grande et le pronostic est fatal à plus ou moins brève échéance par ses troubles compressifs surtout et par la systématisation générale de son processus que l'on peut comparer en certains cas à celui des pires tumeurs malignes tant l'extension en est considérable. Tous les degrés de malignité s'observent dans les lymphomatoses ; le plus grave semble être celui décrit par Letulle sous le nom de *lymphocytome malin*, dans lequel à la prolifération lymphoïde s'allie un développement du tissu réticulé et qui par son extension devient une tumeur maligne, bien qu'il reste histologiquement bénin n'ayant pas fait éclater la capsule ganglionnaire. Letulle déclare que
« le lymphocytome pur est capable d'acquérir la malignité des pires tumeurs cancéreuses, sans avoir modifié pour cela nulle part sa disposition structurale et sans modifier la bénignité relative de ses cellules néoplasiques ».

Observation I

(Recueillie dans le service de M. le Pr SÉBILLEAU)

Personnelle (P. FOUCAUD et Dr CASTAGNARY).

Monsieur A. T... est entré le 28 juin 1928 à l'Hôtel-Dieu, parce qu'il porte des glandes volumineuses au cou et aux aisselles apparues progressivement depuis le mois d'avril 1928, et survenues après une crise de sciatique gauche qui l'a tenu couché pendant 6 semaines.

Rien à noter dans ses antécédents héréditaires.

De son côté rien de bien particulier. Il est arrivé jusqu'à l'âge de 71 ans sans maladie grave : seulement une congestion pulmonaire vers 50 ans. Mais depuis 20 ans il souffre fréquemment de crises douloureuses sur le trajet du nerf sciatique gauche survenant assez souvent et dont on peut faire remonter l'origine à une blennorrhagie contractée à l'âge de 23 ans.

Il déclare n'avoir eu jamais d'autres accidents vénériens. Sa femme est morte en 1910, d'une maladie de cœur. Elle n'eut qu'un enfant, actuellement bien portant, et ne fit pas de fausses-couches.

C'est après sa dernière crise de sciatique gauche, en mai 1928, que cet homme vit son cou grossir, à la fois sous la mâchoire et dans la région carotidienne. Il se portait très bien à ce moment, ne ressentait aucune fatigue, ni fièvre, ni démangeaisons. Il crut à de l'obésité et continua son métier de chaisier. Mais après, il constata de semblables grosseurs se formant dans les deux aisselles, surtout à gauche, tumeurs assez mobiles, parfaitement indolores et n'ayant jamais suppuré. Le membre supérieur gauche était alors souvent violacé, surtout la main, et plus froid que le bras droit, mais jamais enflé.

Il entre alors le 28 juin à l'hôpital sous le service de chi-

rurgie du Dr Lerat, qui le fit passer en médecine chez le Dr Sébilleau.

C'est à ce moment qu'apparurent les adénopathies inguinales et que le paquet ganglionnaire axillaire gauche atteignit l'énorme volume qu'il présentait en juillet. Alors l'examen frappait par le volume du cou et de la région sous-maxillaire, déformés par la présence de chaque côté d'une vingtaine de ganglions variant de la grosseur d'une amande à une grosse noix, siégeant symétriquement aux régions sous-maxillaires et carotidiennes le long des vaisseaux, mais plus volumineux à gauche.

Aux aisselles les adénopathies sont surtout marquées à gauche où il est difficile de sentir les ganglions séparés ; la tumeur dépasse le volume du poing, est de couleur rougeâtre, assez ferme de consistance, se déplaçant en masse, mais mobile sous la peau et sans élévation thermique locale. A l'aisselle droite le paquet est formé d'une dizaine de ganglions du volume moyen d'une noisette à une noix séparés et très mobiles. Aux deux aines les paquets ganglionnaires sont moins développés, un peu douloureux à la mobilisation. Sauf ces derniers éléments tous les ganglions sont donc indolores, très mobiles, ne présentant ni ulcérations, ni fistules, ni traces d'ancienne suppuration.

Il n'y a aucun trouble respiratoire, ni laryngé, l'auscultation ne montre rien d'anormal, de même le cœur. La tension artérielle est de 15-9 1/2 au Vaquez. L'appareil digestif est normal. Pas d'ascite, pas de perception de masses ganglionnaires abdominales. Le foie est de volume normal. La rate est percutable sur 4 travers de doigt en hauteur et 5 en largeur ; elle n'est pas palpable ni douloureuse. Les appareils uro-génital et nerveux sont normaux. Le Wassermann s'est montré négatif dans le sang. L'état général est bon. Le malade ne se plaint que de faiblesse ; il n'accuse aucun trouble de compression quelconque, aucun prurit ; du reste aucune lésion cutanée n'est décelable. Il n'y a pas

de fièvre, mais la courbe de la température a monté le soir jusqu'à 38°, pendant 4 jours environ, quand se produisit l'hypertrophie de l'aisselle gauche, au début de juillet.

Un premier examen hématologique le 3 juillet donna ce résultat suivant :

Hémoglobine au Sahli : 75 %.

Globules rouges : 3.680.000 par mm³.

Globules blancs : 6.500 par mm³.

Se divisant ainsi :

Polynucléaires neutrophiles	74
» éosinophiles	3
» basophiles	1
Lymphocytes	14
Monocytes	8

On institua un traitement radiothérapique. Après deux séances d'irradiations sur les ganglions sous-maxillaires et une séance sur l'aisselle gauche, vite ces groupes ganglionnaires diminuèrent de volume.

Examen hématologique le 15 juillet :

Polynucléaires neutrophiles	70
» éosinophiles	4
Lymphocytes	19
Monocytes	6
Myélocyte neutrophile	1

et présence de quelques plaques réticulées.

On continue le traitement radiothérapique sur les régions cervicale, axillaire et la rate.

Le 1^{er} septembre on peut constater une notable diminution des ganglions cervicaux et sous-maxillaires surtout à gauche.

A l'aisselle gauche le paquet ganglionnaire n'atteint plus que le volume d'une grosse noix. Mais à droite l'adénopathie est augmentée aux dimensions d'une pêche. La rate

semble augmentée de volume, surtout dans son axe horizontal. Elle est perceptible sur une longueur de 18 cm. horizontalement et 12 cm. verticalement.

L'examen de sang montra la formule suivante :

Hématies : 4.250.000.	
Globules blancs : 5.800.	
Polynucléaires neutrophiles	71
» éosinophiles	2
Lymphocytes	20
Monocytes	4,5
Myélocytes neutrophiles	1,5

On trouve 2 plaques réticulées pour 100 leucocytes.

Le traitement radiothérapique est continué avec succès et le malade peut sortir très amélioré.

L'examen histologique d'un ganglion cervical biopsié avant tout traitement fut pratiqué par le Dr Castagnary. On ne reconnaît plus la structure normale du ganglion. Sur toute la surface des coupes on voit des cellules rondes de type lymphocytaire et surtout lymphoblastique avec tissu réticulé. Caryokinèses typiques assez nombreuses. A signaler la présence de grandes cellules à noyau pâle parfois double, à protoplasma clair, contenant des débris de noyaux, cellules endothélio-réticulées macrophages ; les vaisseaux capillaires sont normaux.

Il s'agit d'une lymphomatose typique.

Observation II

(Recueillie dans le service de M. le Pr G BUREAU).

Personnelle (P. FOUCAUD et Dr PERRIN).

Le 10 juin 1922 M. F. R. ., forgeron, âgé de 56 ans, entre à l'Hôtel-Dieu parce qu'il porte des lésions eczématiformes, érythrodermiques et très prurigineuses. Ces lésions très re-

belles aux médicaments courants ne cédèrent que 2 ans plus tard en mai 1924 après un traitement autohémotherapique.

Mais le 25 août 1925 cet homme revint à la consultation présentant un eczéma localisé à la face, qui se généralisa au début du mois de septembre. En même temps apparaissent des adénopathies cervicales et sous-maxillaires discrètes, de la toux, de la dysphonie qui le firent consulter au service laryngologique, où pharynx et larynx furent reconnus normaux. Il entre alors au service de dermatologie où l'on put constater l'adénopathie, l'érythodermie prurigineuse, l'intégrité de l'appareil pulmonaire. La rate était petite, le foie gros. Le Wassermann se montra négatif dans le sang, et l'examen hématologique donna les résultats suivants :

Globules rouges : 2.000.000 ; globules blancs : 7.000.

Polynucléaires : 30 % ; mononucléaires : 62 % ; lymphocytes : 8 %.

Il reçut des injections arsenicales qui améliorèrent les lésions cutanées et le prurit. Il fit alors plusieurs épistaxis ; les adénopathies augmentèrent et dans le courant de mars 1926 il réalisait l'aspect d'une lymphadénie.

Il reçut 6 séances de radiothérapie : F₃. Temps : 9 minutes. Mais les ganglions progressaient, se généralisaient et apparurent des hémoptysies et des hémorragies intestinales. D'autre part le malade toussait, devenait dyspnéique, et expectorait des crachats purulents dont les examens ne montrèrent jamais la présence de bacilles tuberculeux.

Au cours de cette année 1926 l'état général décline rapidement : amaigrissement, anémie progressive, fièvre irrégulière, fréquence des hémoptysies et des hémorragies intestinales.

Nous pûmes examiner cet homme au début de mars 1927 et constater effectivement de *nombreuses adénopathies* :

Au cou : deux masses sous-maxillaires bilatérales, chaque ganglion variant du volume d'un pois à un œuf de pigeon,

environ une dizaine d'éléments. Deux chaînes de 7 à 8 ganglions suivant le trajet des vaisseaux carotidiens, plus considérable à gauche où le cordon ganglionnaire remonte jusqu'à la région mastoïdienne et pré-auriculaire. Existence de volumineux ganglions à la région sus-claviculaire droite.

Aux aisselles : 4 à 6 ganglions à droite, formant une masse peu saillante. A gauche la masse est plus volumineuse, formée par une dizaine de ganglions mobiles, bien individualisés.

Aux plis des 2 coudes existe un ganglion gros comme une noix.

Aux aines : les adénopathies sont discrètes ; les ganglions sont nombreux, petits, formant grappe, surtout volumineux à gauche.

Tous ces ganglions sont très mobiles, non adhérents entre eux, ni aux tissus voisins, indolores, de consistance assez ferme, non fluctuante, ne présentant ni suppuration, ni trace de suppuration.

La rate est percutable sur la ligne axillaire sur la surface d'une paume de main, non palpable.

Le foie déborde de 4 travers de doigts les fausses-côtes.

L'abdomen est rétracté, sans contracture, permettant de sentir confusément des masses intestinales.

Les poumons présentent quelques particularités :

A droite : au sommet et au lobe supérieur ; matité, vibrations exagérées ; souffle caverneux, gargouillements, retentissement de la voix et de la toux.

A gauche : matité étendue en avant et en arrière à toute la surface pulmonaire et respiration diminuée ; au sommet et lobe supérieur : râles humides, craquements, retentissement de la voix et de la toux, pectoriloquie aphone.

L'expectoration est abondante, muco-purulente.

Le cœur ne montre rien de particulier,

Les téguments sont très pâles, les muqueuses décolorées ; quelques petites ecchymoses sur le tronc.

L'état général est très atteint : malade très amaigri, se plaignant de faiblesse, d'anorexie, de toux et de gêne respiratoire. Par contre le prurit a entièrement disparu.

Examen du sang : temps de saignement : 8 minutes. Temps de coagulation : 12 minutes. Hémoglobine : 30 % ; globules rouges : 3.400.000 ; globules blancs : 48.000 ; polynucléaires neutrophiles : 4 ; éosinophiles : 0 ; grands et moyens mononucléaires : 11 ; lymphocytes : 85.

Anisocytose. Très grand nombre de plaques réticulées.

L'état cachectique s'accroît rapidement et le malade meurt le 7 mars 1927.

AUTOPSIE (le 8 mars). — Les ganglions cervicaux et inguinaux sont prélevés : modérément hypertrophiés, fermes, sans tendance au ramollissement, blanchâtres à la coupe.

Présence d'un épanchement hémorragique dans la plèvre gauche avec adhérence de la plèvre à la paroi thoracique.

Poumons : Les plèvres sont épaissies et adhérentes aux deux sommets. A la coupe aspect induré, fibreux, coloration ardoisée avec dilatation des bronches et épaississement de la paroi bronchique. Les deux poumons sont parsemés de nodules blanchâtres souvent entourés d'une épaisse zone scléreuse. Certains de ces nodules ont l'aspect presque caséux, sont ramollis et creusés en leur centre. Dans le poumon droit existe une caverne de la grosseur d'une amande ; en plus son lobe inférieur est congestionné.

Les sommets gauche et droit présentent des cavernes ouvertes, dont l'une est très grande à gauche.

Médiastin : Derrière le plastron sternal multitude de ganglions. Au niveau des deux hiles la masse ganglionnaire est énorme et de coloration rougeâtre.

Cœur : Il existe un léger épanchement péricardique. Le cœur est petit, flasque, pâle. La valvule mitrale est épaissie

et fibreuse. Les valvules sigmoïdes sont peu indurées. L'entrée des coronaires est fibreuse mais la lumière en est libre.

Abdomen : Le foie est pâle et lisse, mou et gras à la coupe. La rate est peu volumineuse, pèse 300 grammes ; sa capsule est très épaissie surtout à la face postérieure.

Les reins sont normaux.

Le mésentère est farci de ganglions de volume et de coloration différente.

L'intestin grêle présente une petite tumeur au niveau de l'anse sigmoïde et sur la face interne une ulcération ayant 2 cm. de diamètre avec des bords surélevés, blanchâtres, d'aspect néoplasique. Le processus ulcéreux a entamé au centre toutes les tuniques et réalisé une petite perforation.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Fait par le Dr PERRIN.

Les ganglions cervicaux et inguinaux présentent une hyperplasie diffuse du tissu lymphoïde, où dans un réticulum un peu lâche se mélangent sans ordre, les lymphocytes et les lymphoblastes. Il n'y a plus aucune trace d'ordination normale, pas de centres folliculaires ; la capsule elle-même est infiltrée par places de trames lymphocytaires. De très nombreux globules rouges, en file ou en amas, parsèment toute la surface de la coupe décelant une congestion intense de l'organe.

Notons enfin la rareté extrême des mitoses malgré la prolifération cellulaire intense. Aucune autre sorte de cellules que les lymphocytes et lymphoblastes ; en particulier ni polynucléaires ni éosinophiles.

Un ganglion trachéobronchique quoique présentant dans l'ensemble la même structure se distingue par quelques particularités : au voisinage des travées conjonctives et des vaisseaux se voient des amas réalisant l'aspect anthracosique. A un grossissement suffisant on voit qu'il s'agit de surcharge de cellules à type macrophagique. Les unes apparaissent

totallement noires, les autres sont finement ponctuées. Les vaisseaux sont très dilatés et gorgés de sang. Les mêmes éléments cellulaires que dans la coupe précédente constituent des nappes uniformes, mais ici la capsule est complètement envahie. De plus le tissu graisseux environnant est parsemé d'amas lymphocytaires au delà desquels on aperçoit une seconde lame conjonctive également infiltrée. L'aspect général rappelle celui qui a été décrit par Fage sous le nom de « recul de la capsule ».

Enfin sur tout le pourtour du ganglion il existe des plages de nécrose éosinophile où la tramè fibrillaire est encore reconnaissable. Dans un seul de ces amas, une figure de cellule géante très atypique.

La Rate est également en voie de transformation lymphomateuse. Il n'existe presque plus de corpuscules distincts, les îlots lymphocytaires ayant diffusé et infiltré la plus grande partie du parenchyme. La capsule et l'armature conjonctives sont épaissies, sclérosées, les vaisseaux nombreux et dilatés. L'envahissement lymphomateux s'y marque également d'une façon très nette. Au niveau de la capsule cet envahissement a entouré la face interne, d'une manière inégale, ce qui en fait varier l'épaisseur apparente dans la proportion de 1 à 3. Les vaisseaux sont énormes avec des parois épaisses et décolorées. L'infiltration lymphocytaire s'est limitée à l'endoveine où elle forme des travées linéaires, des amas qui se continuent parfois indistinctement avec d'autres amas intravasculaires mêlés de globules rouges. Sans qu'il n'y ait nulle part de thrombose complète on trouve dans beaucoup de vaisseaux des amas de globules rouges, et de lymphocytes mêlés de filaments de fibrine assez rares. En un point on trouve même d'assez nombreux éléments fibroblastiques.

Deux fragments du *poumon* ont été examinés. Le premier au niveau d'une des taches blanches et en bordure d'une caverne nous montre un bouleversement considérable de la

structure pulmonaire. Même avec la coloration par l'orcéïne aucune architecture alvéolaire ne subsiste sauf immédiatement sous la plèvre où elle se marque d'ailleurs par d'énormes bulles emphysémateuses. Tout le reste est occupé par une nappe cellulaire presque uniforme coupée de travées scléreuses et où l'on retrouve seulement des axes broncho-vasculaires.

Sur les coupes colorées à l'hématoxyline et au Van Gieson on se rend compte qu'il s'agit d'une infiltration de lymphocytes et lymphoblastes contenus dans un tissu réticulé lâche. Cette infiltration semble multicentrique divisée en nodules inégaux. Le réticulum très fin et typique en certains points, surtout vers le centre des gros nodules, s'épaissit en d'autres et se confond avec des travées fibreuses qui deviennent particulièrement denses à la périphérie des nodules.

Les vaisseaux sont tous très altérés, les uns fortement épaissis sont inclus dans des placards scléreux. Ceux qui se trouvent noyés dans la néoformation présentent une infiltration lympho-réticulée clivant la tunique moyenne parfois irrégulièrement en un point, parfois régulièrement en une série de couches concentriques. Il en résulte des oblitérations tantôt complètes, tantôt incomplètes. Quant à la cavernule elle est elle-même creusée en plein tissu lympho-réticulé. Les bords nullement nécrosés, sans lésions suppuratives montrent au contraire un réticulum s'effilochant et laissant échapper des lymphocytes. La plèvre enfin n'est pas indemne, infiltrée par points, sclérosée en d'autres, symphysée par places. Notons qu'il existe au centre des nodules des zones nécrotiques, mais sans cellules géantes.

Le second fragment a été prélevé dans une zone très fibreuse contenant même un petit nodule calcaire mais sans taches blanchâtres. L'aspect est très différent. L'architecture est encore bouleversée mais surtout par suite d'une sclérose mutilante énorme qui ne respecte que quelques îlots pulmonaires, aux alvéoles inégaux. Les vaisseaux sont énormes,

scélérosés. Dans les placards fibreux eux-mêmes il existe de très nombreux capillaires ectasiés. Il existe également quelques nodules d'infiltration lymphocytaires en particulier autour de deux bronches intralobulaires dont l'épithélium est bien conservé. L'infiltration lymphocytaire se retrouve dans les placards scléreux mais plus discrète et sans caractère.

Le fragment d'*intestin grêle* prélevé au niveau de l'ulcération montre des modifications considérables. L'épithélium normal à une extrémité de la coupe, fait place brusquement à des formations alvéolaires tapissées d'un épithélium cylindrique à cellules volumineuses irrégulières, parfois monstrueuses. Ces formations ont effondré et complètement fait disparaître la *muscularis mucosæ* venant même occuper le chorion sous-jacent à la muqueuse restée normale, et entourer la couche des muscles circulaires. Un peu plus loin même la néoplasie a fait complètement disparaître cette couche musculaire et occupe à peu de chose près toute l'épaisseur de l'intestin ouvrant ses pseudo-tubes dans la lumière de l'organe, limitée au contraire vers la périphérie par une plage fibreuse assez importante. Il s'agit donc d'un épithélioma de l'intestin.

De plus dans toute la base de la couche épithéliale, dissociant par points la *muscularis mucosæ* on trouve une infiltration de cellules lymphomateuses. Quelques-uns de ces nodules parsèment le stroma de l'épithélioma. L'infiltration devient beaucoup plus considérable en dehors de la tunique musculaire dans le tissu conjonctivo-graisseux sous-péritonéal qui est entièrement remplacé en beaucoup d'endroits par le tissu lympho réticulé.

Le foie présente un aspect très particulier. Les lobules hépatiques ainsi que la veine sus-hépatique qui les centre sont intacts ; en revanche tous les espaces portés sans exception sont occupés par un nodule lymphomateux. La lumière des divers conduits est libre ; l'épithélium des canaux biliaires

est partout respecté ; le plus souvent aussi l'endothélium des vaisseaux. Mais le tissu conjonctif y compris la paroi des vaisseaux et des canaux, dissocié et feuilleté dans les zones les moins atteintes, a complètement fait place en beaucoup d'endroits à un tissu réticulé typique. Celui-ci contient les mêmes éléments lymphocytaires que nous avons observés dans les autres organes. A noter ici la limitation parfaite de ce processus néoplasique qui refoule les cellules hépatiques sans les infiltrer. A noter de plus quelques infiltrations « en placard » de la capsule.

Le pancréas est absolument normal, exception faite de quelques lésions de sclérose.

Les reins, outre une légère sclérose intertubulaire présentent également des nodules lymphomateux. Les uns sous et intra-capsulaires ayant un aspect un peu cunéiforme, les autres dans le tissu cortical, irréguliers, massés autour des vaisseaux qu'ils infiltreront jusqu'à l'endothélium, d'autres enfin dans les pyramides de Ferrein apparaissent sur la coupe comme des traînées linéaires.

Le cœur présente des altérations de dissociation segmentaire. Il existe dans les interstices des fibres, des cellules conjonctives en nombre anormal ; mais aucun nodule lymphoïde. Le péricarde seul en présente un ou deux au niveau d'un épaississement fibreux de l'épicarde.

EN RÉSUMÉ : nous nous trouvons en présence de trois ordres de lésions :

1° Une infiltration de la plupart des organes par des formations lymphomateuses typiques. Ces lésions qui répondent à l'aspect décrit par Letulle sous le nom de lymphocytome malin nous paraissent ici, en raison des examens hématologiques devoir être interprétées comme des lésions de lymphadénie subleucémique, ce qui

montre une fois de plus que l'on observe tous les intermédiaires entre les lésions localisées aux ganglions et les leucémies.

2° *Des lésions pulmonaires complexes se combinant à l'infiltration lymphadénique.* Contrairement à ce que l'on aurait pu croire il ne semble pas que le processus d'excavation soit dû à une tuberculose surajoutée. L'excavation examinée était creusée en plein tissu lymphomateux et sans qu'il y ait de nécrose sur ce point. Notons de plus l'argument bactériologique : les examens nombreux n'ayant jamais décelé la présence de bacilles de Koch. Cependant nous ne croyons pas que la sclérose considérable observée dans notre second fragment soit consécutive au lymphadénome pulmonaire : son importance, la présence d'un nodule calcifié nous feraient plutôt croire à une sclérose pulmonaire développée autour d'un tubercule calcifié ancien.

3° *Un épithélioma intestinal* dont la naissance est certainement très récente ; il semble vraisemblable d'admettre l'antériorité de l'infiltration lymphomateuse, celle-ci ayant pu jouer le rôle d'épine irritative et favoriser la formation du processus néoplasique.

Lymphosarcome

Sous ce nom on a décrit des quantités de tumeurs. On pourrait restreindre cette expression à l'entité clinique du cancer propre des ganglions et du tissu lymphoïde, c'est-à-dire une tumeur maligne née au dépens de l'élément caractéristique lymphocytaire et non de

l'élément conjonctif. Mais disons de suite qu'il est très difficile même par l'histologie de séparer nettement et même de faire un diagnostic entre les lymphosarcomes et la sarcomatose fuso ou globo-cellulaire, car les cas où les deux processus se superposent à différents degrés sont très nombreux. Aussi les dénominations et la synonymie sont-elles multiples : lymphadénie atypique ; sarcome lymphoïde ; lymphocytome ; lymphadénome malin ; lymphadéno sarcome ; sarcome lymphoblastique.

Quoi qu'il en soit ce sont des distinctions histologiques encore mal définies et leurs caractères cliniques sont semblables pour toutes les formes car leur allure est pour toutes agressive, leur évolution brutale, et elles donnent des métastases.

Le début se fait par une adénopathie unique, rarement pluricentrique, envahissant rapidement plusieurs éléments d'un groupe, le plus souvent le cou, le médiastin antérieur, l'intestin dont les organes lymphoïdes sont envahis. Avec une rapidité foudroyante, quelques semaines parfois, les tumeurs débordent la capsule, confluent en une seule masse bosselée de consistance molle rapidement adhérente à la peau qui devient rouge, chaude localement, et parfois s'ulcère. Les tissus voisins sont de leur côté envahis, ulcérés, détruits. Pendant cette infiltration locale, se produit une *généralisation métastatique* par voies sanguine et lymphatique aux groupes ganglionnaires éloignés du foyer primitif : mésentère, médiastin, ou au tissu lymphoïde d'organes tels que les amygdales, le thymus, le foie, la rate, poumon,

intestin. Cette évolution se fait par étapes successives, non simultanément comme dans la lymphomatose, entraînant un amaigrissement et une cachexie très rapides. Les masses ganglionnaires sont asymétriques, indolores sauf dans les cas de compression de filets nerveux, ne s'accompagne pas de prurit, ni de fièvre (Rieux a cependant signalé des cas de fièvre intermittente ou irrégulière).

Le foie et la rate sont normaux.

L'examen du sang ne donne pas de renseignements particuliers. L'anémie est précoce, augmentant avec l'évolution de la maladie. Les leucocytes sont en nombre normal ou parfois très légèrement augmenté. La formule est aussi normale ; on a cependant signalé soit de la polynucléose, soit de la lymphocytose (Rieux). De plus la constatation des éléments néoplasiques dans le sang n'a pas de valeur diagnostique précise car ces éléments : cellules de Rieder et de Türk, cellules primordiales, hémohistioblastes, prolymphoblastes, normoblastes, se rencontrent au cours des anémies graves et des périodes de réparation hématopoïétique.

FORMES CLINIQUES. — Selon ses localisations le lymphosarcome déterminera des phénomènes surtout de compression qui enrichiront la symptomatologie et permettront de décrire des formes cliniques.

Au cou, localisation la plus fréquente, on peut suivre très facilement l'évolution des ganglions, leur immobilisation sur les plans profonds, leur fusion en une seule masse bosselée autour de laquelle gravitent de petites adénopathies, puis l'infiltration et l'ulcération de la

peau qui se produit fatalement à moins que l'asphyxie n'ait déterminé la mort.

L'adénopathie cervicale est volumineuse, asymétrique ; les groupes axillaires et inguinaux sont envahis plus tard. Le progrès de l'hypertrophie des ganglions du cou et l'envahissement des organes déterminent des troubles de la circulation encéphalique : céphalées, vertiges ; du tirage et du cornage, de la dyspnée, de la dysphagie avec régurgitations et syndrome œsophagien, de la cyanose de la face, de l'œdème ; les paralysies laryngées sont fréquentes ; on a signalé des paralysies oculaires. L'évolution aboutit en 2 ans au plus à la mort.

Le lymphosarcome se localise très souvent au *médiastin*, et d'après Quignon 75 % de cas se développent dans les groupes ganglionnaires du médiastin antérieur, quelquefois au thymus (Harvier et Letulle). La mort survient au plus en 8 mois causée par les troubles habituels que donnent les tumeurs médiastinales avec une généralisation rapide. D'après Sabrazès et Duclion le lymphosarcome du médiastin est la forme de l'affection qui tue le plus vite.

La *localisation intestinale* a été étudiée par Truffi. Elle est rare, se manifeste par une tumeur abdominale primitive rarement perçue au début, souvent masquée par les adénopathies mésentériques secondaires, s'accompagnant de coliques, d'alternatives de constipation et de diarrhée ; quelquefois se produit une perforation intestinale.

La durée moyenne est de 6 mois par généralisation très rapide (Prade).

*
* *

On rattache aussi au lymphosarcome la Maladie que Kundrat a décrit en 1893 sous le nom de *lymphosarcomatose*. Cette affection présente un début ganglionnaire régional s'étendant aux tissus voisins, ne se généralisant que tardivement à toutes les zones lymphoïdes sans transformation sanguine autre qu'une polynucléose relative (Nægeli).

On pourrait ajouter (Prieur) un groupe d'états lymphadéniques aleucémiques d'emblée généralisés à tous les territoires hématopoïétiques pouvant se compliquer de lymphocytose et même de leucémie, ayant une évolution infiltrante et rapide : C'est la sarcoleucémie, ou la leucosarcomatose de Sternberg. Pappenheim a proposé de réunir ce groupe complexe à la maladie de Kundrat sous le nom de *lymphadénomatoses sarcoïdes*, formes mal différenciées, peut-être termes de passage entre les lymphosarcomès et les lymphadénies a ou sub-leucémiques, surtout formes cliniques de localisation et d'évolution.

*
* *

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — *Macroscopiquement* les lymphosarcomes ont un aspect à peu près semblable pour tous les groupes. On retrouve les caractères de malignité de l'affection : l'infiltration de la tumeur hors des ganglions primitivement atteints, dont la capsule est envahie et dépassée. Les masses ganglionnaires sont fortement adhérentes entre elles, à la peau et aux tissus

voisins qui sont infiltrés. Les vaisseaux et les nerfs ne sont pas envahis, seulement englobés et comprimés par le processus néoplasique, ce qui le distingue du sarcome. Les ganglions sont mous, encéphaloïdes présentant à la coupe des zones hémorragiques ou caséuses ; souvent ils sont fusionnés en un seul bloc irrégulier difficile à séparer des organes voisins, mou, souvent creusé d'une cavité remplie de liquide sanieux et caséeux.

Les mêmes lésions se retrouvent dans les métastases ganglionnaires et du tissu lymphatique. Les métastases viscérales sont rares. Cependant on a signalé des infiltrations du myocarde et du péricarde (Wall et Gret). Les poumons sont souvent intéressés (Sabrazès et Prade).

Histologiquement la complexité du syndrome clinique lymphosarcome se dévoile et les difficultés du diagnostic sont des plus grandes. Aussi devra-t-on souvent tenir compte de la clinique pour interpréter les résultats de l'examen histologique. Masson au début du chapitre sur les tumeurs du tissu hémopoïétique donne un aperçu de ces difficultés : « Les hyperplasies momentanées et bénignes des ganglions et leurs hyperplasies progressives et mortelles, étudiées à leurs débuts, n'ont aucun caractère distinctif normal. Nous le savons, ces hyperplasies résultent de la prolifération des cellules lymphoïdes ou myéloïdes locales sous l'action d'un irritant intracellulaire. Les néoplasmes donnent des métastases qui résultent du transport des cellules néoplasiques. Or, celles-ci ont une morphologie semblable à celle des éléments hyperplasiques, et d'autre part elles pullulent

avec prédilection dans les tissus de même souche qu'elles. On conçoit dès lors qu'il est impossible bien souvent de discerner si elles y sont en qualité d'éléments autochtones et hyperplasiques ou en qualité de cellules métastatiques » (Les tumeurs, p. 219 et 220).

La classification la plus claire de telles tumeurs est celle de M. Ménétrier qui jugeant que c'est le lymphocyte seul qui est l'élément actif de la néoplasie substitue au terme de lymphosarcome celui de lymphocytome. Le lymphocytome peut se séparer en :

1° *Lymphocytome typique*, dont la structure rappelle celle des hyperplasies ganglionnaires. Les cellules lymphoïdes prolifèrent indéfiniment ; les mitoses sont nombreuses. La disposition folliculaire du ganglion a disparu, mais à côté de parties entièrement occupées par le tissu néoplasique, la coupe peut montrer des zones parfaitement intactes. Le reticulum est plus ou moins abondant. Ménétrier le considère non comme une formation néoplasique, mais comme une production réactionnelle secondaire, témoignant d'une conservation des fonctions physiologiques du lymphocyte ; le nom de typique est réservé à ces néoplasies dans lesquelles persistent un reticulum appréciable. La capsule est toujours envahie par infiltration.

2° *Le lymphocytome atypique* au contraire ne présente pas de reticulum. La structure ganglionnaire est complètement bouleversée, l'élément cellulaire a les caractères du lymphocyte possédant un noyau rond et volumineux et peu de protoplasma. On rencontre aussi des formes irrégulières, vésiculeuses. Les vaisseaux sont

réduits à une mince paroi endothéliale mais jamais envahis. Dans cette catégorie on a souvent rangé les sarcomes à petites cellules rondes.

Le *lymphocytome métatypique* décrit en 1899 à la *Société Anatomique* par Bezançon et Labbé, Bezançon et Griffon correspond pour quelques cas à la lymphogranulomatose maligne et pour d'autres à des lymphocytomes atypiques.

Dernièrement Goormaghtigh en 1925 a montré que le tissu réticulo-endothélial des ganglions peut proliférer et dans ce cas la néoplasie garde la propriété fondamentale de la cellule réticulo-endothéliale : le pouvoir de phagocytose (1). Cet auteur a constaté ces *réticulo-endothéliomes* au pharynx, aux ganglions du cou. Les cellules proliférantes sont envahissantes, mais radio sensibles. Plus tard Firket a repris cette étude (2) des sarcomes lymphoïdes et des hyperplasies réticulo-endothéliales, et a fait quelques réserves sur l'apparition des réticulo-endothéliomes qui se produirait là où un sarcome lymphoïde typique a été désintégré par un toxique ou par des radiations. L'hyperplasie réticulo-endothéliale de ces lymphosarcomes irradiés paraît se limiter seulement au foyer tumoral.

Cette question a été étudiée dès 1880 par Chambard, et Ewing plus récemment. Histologiquement le réticulo-endothéliome n'est pas un lymphosarcome ou un lym-

(1) *Soc. de Biologie*, 1925, p. 457.

(2) *Soc. de Biologie*, 3 décembre 1927.

phocytome ; mais cliniquement l'allure de malignité est la même. La dénomination de réticulo-sarcome est meilleure, évoquant l'allure envahissante néoplasique de la tumeur.

M. Ménétrier pensait que des lésions néoplasiques pouvaient, sous l'influence de l'irritation chronique, se développer à la fin de l'évolution de certaines lymphogranulomatoses. Ces faits sont très rares. On a pu d'autre part constater la coexistence de lésions néoplasiques (lymphocytomateuses et réticulo-endothéliales) avec des lésions lymphogranulomateuses, soit qu'il s'agisse d'une variété endothéliale de maladie de Sternberg, soit qu'il y ait un processus inflammatoire surajouté à la néoplasie primitive. Aussi près de la prolifération lymphoïde avec mitoses, peut-on voir des plasmocytes, des éosinophiles et des cellules atypiques présentant toutes les formes entre la cellule endothéliale et la cellule du type Sternberg. On a pu constater de l'éosinophilie sanguine, des fièvres à type ondulant (voir obs. IV) au cours de lymphosarcomes. Ainsi la chaîne entre la néoplasie et l'inflammation est continue et on peut observer tous les termes de passages entre le lymphosarcome et la Maladie de Sternberg.

Observation III

Recueillie dans le service de M. le Professeur MIRALLIÉ.
(Personnelle, P. FOUCAUD et Dr CASTAGNARY).

M. L. C..., employé aux chemins de fer, n'a jamais été malade jusqu'en 1921 où il constate l'apparition d'une petite glande grosse comme un petit pois, mobile, molle et indo-

lore sous la peau de la région angulo-maxillaire droite ; très lentement elle atteint le volume d'une noisette au début de 1925 ; à ce moment le malade est âgé de 39 ans, et voit en 6 mois cette glande grossir aux dimensions d'un œuf de pigeon, sans qu'apparaissent d'autres tumeurs semblables. Le 11 juin 1925 le Dr Lérat enlève chirurgicalement cette glande de la région parotidienne qui est bilobée et encapsulée. L'examen histologique est pratiqué par le Dr Castagnary qui en donne cette description : « La tumeur est composée presque exclusivement de cellules rondes de types différents : les unes sont petites à noyau très coloré et ont le type des lymphocytes ; d'autres sont de la dimension d'un gros mononucléaire à noyau réniforme ou bourgeonnant peu coloré ; d'autres enfin ont l'aspect des plasmocytes. On note la présence dans les éléments les plus volumineux de noyaux monstrueux et il y a de nombreuses figures de mitose. Toutes ces cellules sont enserrées sur des mailles de tissu réticulé. De nombreux capillaires sanguins avec ou sans parois propres sillonnent la tumeur contenant parfois des cellules tumorales. La capsule est envahie par des cellules de type surtout lymphocytaire. Il s'agit d'un lymphocytome typique développé probablement aux dépens d'un ganglion ».

Un mois après apparaît au même endroit une tumeur indolore, du volume de celle de juin, s'allongeant jusqu'à la région mastoïdienne et adhérent aux tissus voisins. La région est irradiée 7 fois par les Rayons X et disparaît en 15 jours après s'être ramollie.

En octobre 1925 un petit ganglion dur et mobile gros comme un haricot siégeant sur la ligne médiane sous le menton est traité semblablement par la radiothérapie avec succès.

Le malade se porte bien pendant un an. Mais dans les premiers jours de janvier 1927 son ventre se ballonne et devient lourd ; il éprouve une certaine pesanteur dans le côté gauche de la poitrine et est gêné pour respirer ; il n'y a au-

cune fièvre. Au milieu de février apparaît un petit ganglion assez mou et mobile à 2 centimètres en dehors du sein droit, puis un autre symétrique à gauche ; quelques jours après des paquets ganglionnaires envahissent les deux aisselles. A ce moment un médecin constate de l'ictère, de l'oligurie ; les urines sont foncées, contenant des pigments biliaires. L'abdomen était plus volumineux ; la constipation opiniâtre, mais les selles n'étaient pas décolorées. Très fatigué et amaigri le malade se décide à entrer à l'Hôtel-Dieu de Nantes, le 24 février chez le docteur Lerat, qui l'envoya le 1^{er} mars dans le service du docteur Mirallié.

A L'EXAMEN l'ictère attire le premier l'attention ; il est franc, généralisé aux téguments et aux muqueuses. Il n'y a pas de fièvre, pas de prurit. On peut constater l'existence de *ganglions* aux deux aisselles qui sont comblées par un paquet de 7 à 8 éléments indolores et mobiles en masse, plus volumineux à droite qu'à gauche. Aux aines existent des adénopathies multiples mais plus petites. Au tronc l'on constate les deux ganglions intercostaux signalés par le malade, gros comme des noisettes et mobiles. Il n'y a aucune adénopathie dans la région cervicale ou claviculaire.

L'abdomen est volumineux mesurant 94 cm de circonférence au niveau de l'ombilic ; signes d'*ascite libre* avec léger œdème de la paroi se continuant avec une infiltration des cuisses et des malléoles. Le foie n'est pas perceptible tant la paroi est tendue. La rate est perceptible sur une faible surface. Les selles sont décolorées depuis l'entrée à l'hôpital et parsemées de goutelettes graisseuses. Les *urines* sont rares : 300 à 500 cc. par jour, très foncées, dont l'analyse donne les résultats suivants : nombreux pigments et sels biliaires, traces d'albumine, pas de sucre ; urobiline supérieure à la normale ; chlorures : 35 gr. par litre ; urée : 36 gr. par litre.

L'examen de l'appareil pulmonaire décèle un *épanchement pleural* gauche très important, la matité remontant jusqu'à la

clavicule. A droite l'épanchement est moins important. Les ponctions exploratrices ont ramené : à gauche un liquide noirâtre, contenant de nombreuses hématies mais pas de cellules atypiques ; à droite un liquide plus clair, mais hémorragique. Pour les deux la réaction de Rivalta était fortement positive.

Rien de particulier à l'examen de l'appareil circulatoire. Pouls rapide à 116-120 ; tension : 13,5-9.

L'examen du sang montra : Globules rouges : 4.800.000 par mm³ ; globules blancs : 7.500 par mm³.

Polynucléaires neutrophiles : 75 ; éosino : 3 ; lymphocytes : 6 ; grands et moyens monos : 16.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

En raison de la forte dyspnée on doit pratiquer le 6 mars une thoracenthèse à gauche de 1.250 cc. Le 13 mars une paracenthèse de l'abdomen qui ramène 6 litres 500 de liquide foncé, hémorragique dans lequel on trouve des cellules atypiques, rondes avec vacuoles. La souplesse momentanée de la paroi permet de trouver un foie gros, au bord irrégulier, aux lobes assez mous mais bosselés et envahissant le creux épigastrique où la palpation profonde fait sentir des masses semblant le continuer et le fixer.

Ces liquides se reproduisent : le 19 mars on doit de nouveau ponctionner l'ascite (5 litres) ; le 23, 800 cc. de liquide pleural à gauche ; après cette thoracenthèse, une matité nette avec souffle persiste dans la région interscapulo-vertébrale gauche.

L'ictère a augmenté fortement : selles toujours décolorées, urines foncées contenant des pigments biliaires et de l'albumine. La tension abdominale et la dyspnée sont très pénibles pour le malade. Cependant les ganglions axillaires et inguinaux n'ont pas sensiblement progressé. L'amaigrissement et la cachexie sont profondes et le malade sort sur sa demande le 26 mars ; quelques jours après nous avons appris son décès chez lui.

Ce cas nous semble réaliser d'une façon assez classique l'évolution d'un lymphosarcome. L'extension locale de ce lymphocytome typique a été arrêtée par les nombreuses interventions chirurgicales et radiothérapiques, mais ces traitements n'ont pu empêcher les récidives éloignées qui se sont produites dans le médiastin ; dans les ganglions mésentériques en provoquant par irritation de l'ascite, et dans les groupes para-vertébraux et périviscéraux, causant un ictère par rétention et sans doute contribuant à la reproduction rapide de l'ascite.

Observation IV

(Recueillie dans le service de M. le Professeur SÉBILLEAU)
Personnelle (P. FOUCAUD et docteur PERRIN)

Monsieur J. L..., âgé de 26 ans, manœuvre, est entré le 22 février 1928 à l'Hôtel-Dieu de Nantes parce qu'il se sent faible, souffre de douleurs lombaires depuis 3 semaines. De plus il tousse sans cracher, a perdu l'appétit. Enfin il présente depuis plus d'un an des ganglions hypertrophiés au cou et aux aines.

Personnellement ses antécédents sont peu chargés : aucune maladie grave. Seulement une infection paludéenne, paraît-il, non contrôlée, et contractée au Maroc en 1921, pour laquelle on l'a fait rentrer en France, mais n'ayant occasionné aucun accès en France.

Cet homme s'est marié ensuite ; sa femme est bien portante, n'a pas fait de fausse-couche, et a eu une fille, âgée actuellement de 2 ans et très forte.

Les parents sont morts l'un au cours de crises asthmatiformes à 50 ans, l'autre à 51 ans de congestion pulmonaire. Il a trois frères bien portants, 1 sœur décédée à 5 ans ? Il ne

connait pas de cas d'adénopathie, ou de tuberculose dans son entourage.

Le début de la maladie actuelle semble remonter à août 1926, époque à laquelle le malade se sentait particulièrement faible. Il s'aperçoit à ce moment qu'il porte des ganglions volumineux dans la région sus-claviculaire gauche ; il se trouve pâle, mais pendant un an n'éprouve aucun trouble. Les ganglions gagnent la région sus-claviculaire droite sans aucun symptôme inquiétant jusqu'où il fait, en août 1927, une poussée fébrile de 2 jours accompagnée d'une explosion de tumeurs qui apparaissent dans les régions carotidiennes pendant que les anciennes adénopathies augmentent de volume. Aux aines quelques petits ganglions furent remarqués par le malade qui n'accuse d'autre part aucune lésion cutanée, ni prurit, ni hémorragie. Les aisselles étaient indemnes.

La fièvre baisse et l'homme peut reprendre son travail, mais il dut bientôt de nouveau l'interrompre en janvier 1928 car il souffre de la région lombaire, perd l'appétit et est très fatigué ; enfin il commence à tousser et cette toux rebelle s'accroissant, il entre à l'hôpital le 22 février 1928.

A l'examen on se trouve en présence d'un homme pâle, téguments et muqueuses décolorés, légèrement dyspnéique ; température : 38°4 ; à l'entrée et aux environs de 38° les jours suivants. Le pouls est faible et rapide.

Au cou, présence à gauche d'une quinzaine de ganglions mobiles, indolores, non adhérents, de volume variant d'un pois à une noisette, siégeant dans la région sus-claviculaire, la région carotidienne, et vers la nuque.

A droite les ganglions sont moins nombreux, du volume maximum d'une noisette à une noix, surtout abondant à la région carotidienne.

Aucune adénopathie sous-maxillaire ; rien à la gorge.

De même rien aux aisselles.

Aux deux aines, grappes de petits ganglions très mobiles de volume maxima d'une noisette.

La rate est perceptible largement sur 11 cm. de la ligne axillaire, et accrochable dans les fausses côtes.

Le foie gros et non douloureux déborde de 3 travers de doigts les fausses côtes.

Abdomen souple. Fonctions digestives normales.

L'examen pulmonaire décèle des râles de bronchite diffuse des 2 côtés et une diminution du murmure à gauche.

Le cœur est faible ; la tension au Vaquez est de 13/8.

Le système nerveux est normal : sauf une diminution des réflexes tendineux ; les pupilles réagissent normalement.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

L'examen du sang le 24 février montra une réaction de Wassermann négative et ces résultats :

Hémoglobine : 80 % ; globules rouges : 3 200.000 ; globules blancs : 14.000.

Polynucléaires neutrophiles : 21 ; éosinophiles : 0 ; lymphocytes : 61 ; monocytes : 18.

De plus : 3 mégalo blastes pour 100 leucocytes et une anisocytose très marquée.

La fièvre tombe les jours suivants : Le 27 février, examen du sang : globules blancs : 12.350 ;

Poly-neutro : 46 ; éosino : 0 ; lymphocytes : 27 ; moyens mono : 18 ; grands mono : 8.

On prélève un ganglion inguinal pour biopsie et le soir même, 3 mars, la fièvre monte ainsi que les 5 jours suivants. La rate augmente de volume : mesure 16 cm. de hauteur et devient douloureuse. Le 12 mars la température est normale et le sang est examiné : globules rouges : 3.180.000 ; globules blancs : 13 200.

Poly-neutro : 34 ; éosino : 1 ; lympho : 36 ; grands mono : 16 ; moyens mono : 13 ; 2 mégalo blastes pour 100 leucocytes.

La radiographie à ce moment montre l'existence de masses ganglionnaires médiastinales siégeant au hile du poumon gauche. A droite on distingue des ombres hilaires en pinceau.

On soumet le 14 mars le malade à une irradiation radiothérapique des ganglions cervicaux. Du 18 au 26 survient une forte poussée fébrile au cours de laquelle la rate atteint 21 cm. le 22 mars pour revenir à 19 cm. le 27.

Deuxième séance radiothérapique le 2 avril.

Le 5, début d'une nouvelle poussée fébrile, non influencée par la quinine. Le 6 avril la gorge est rouge, il y a dysphagie et le docteur Levesque constate une ulcération superficielle de la face postérieure de la luette, qui est elle-même un peu œdématiée. La paroi postérieure du pharynx est tuméfiée surtout à gauche, probablement par des ganglions.

La fièvre persiste jusqu'au 13 avril. La rate augmente de nouveau son diamètre vertical à 21 cm. Ce sang est examiné le 7 avril, en pleine période fébrile :

Globules blancs : 4.250.

Poly-neutro : 78 ; lymphocytes : 14 ; monocytes : 8.

Puis après la chute de température le 13 avril : globules rouges : 2.690.000 ; globules blancs : 4.900.

Poly-neutro : 51 ; éosino : 0 ; lymphocytes : 44 ; monocytes : 5.

Pas d'hématies nucléées. Pas d'hématozoaires.

Anisocytose et polychromatophilie.

Les hémocultures pratiquées entre et pendant les poussées de fièvre restent stériles. Le séro-diagnostic aux bacilles typhiques et paratyphiques est négatif.

On irradie les régions cervicales et splénique les 19 et 25 avril ; il n'y a aucune fièvre ; la rate diminuée à 18 cm. Mais le 26 avril la fièvre reprend brusquement ; des douleurs lombaires et scapulaires apparaissent. Les phénomènes pulmonaires, qui s'étaient amendés auparavant reparais-sent : dyspnée, toux, râles bronchiques, submatité et souffle au niveau du lobe supérieur gauche.

Examen du sang le 26 avril ; hémoglobine : 45 % ; globules rouges : 2.420.000 ; globules blancs : 2.950.

Poly-neutro : 80 ; éosino : 0,5 ; basophile : 1 ; lympho-

cytes : 6 ; grands et moyens mono : 11 ; myélocytes neutrophiles : 1,5.

Pas de normoblastes. Anisocytose.

La résistance globulaire est sensiblement normale : L'hémolyse débute dans la solution à 0,45 pour être totale à 0,30.

La rate atteint, le 29, la dimension de 20 cm. La fièvre persistant toujours, le malade sort le 2 mai pour aller à la campagne. Mais il revient au début de juillet très amaigri, dans un état cachectique avancé. La fièvre est élevée. Les adénopathies ont augmenté de volume dans toutes les régions cervicales et surtout inguinales, et ont envahi les deux aisselles. La rate, énorme, envahit tout le flanc gauche et est douloureuse.

La dyspnée est vive. Des zones pulmonaires : régions para-vertébrales et lobes supérieurs sont mates. On y entend souffle et râles.

On extirpe de nouveau un ganglion pour biopsie et on ponctionne la rate, dont le frottis de pulpe ne montra pas de parasites (en particulier de leishmania).

Quelques jours après le malade cyanotique, très dyspnéique, sortait pour aller mourir chez lui.

EXAMENS HISTOLOGIQUES. — Pratiques par M. le Dr Perrin.

Le premier ganglion prélevé avant toute irradiation offre un aspect différent suivant le point considéré. La structure normale est conservée par places, en d'autres endroits elle disparaît complètement pour laisser place à des nappes cellulaires d'apparence assez uniforme constituant des taches plus claires dans la préparation. Dans les points où la structure semble la mieux conservée les follicules ne sont pas absolument normaux. Aux lymphocytes et lymphoblastes se mêlent quelques polynucléaires et surtout de très nombreux plasmocytes. Les cellules endothéliales sont tuméfiées et anormalement nombreuses. De minces bandes

de sclérose commencent à fragmenter les follicules. C'est en ces points que les plasmocytes deviennent particulièrement nombreux.

Au niveau des plages claires la structure ganglionnaire normale a presque entièrement disparu. Les cellules endothéliales beaucoup plus nombreuses et tuméfiées qu'à l'état normal restent le plus souvent en rapport avec un reticulum qui, normal en certains points, est épaissi et sclérosé en d'autres. A noter que beaucoup de ces cellules ont un noyau boursoufflé, lobé ou divisé. Quelques-unes d'entre elles réalisent des aspects giganto-cellulaires du type mégacaryocyte, beaucoup plus rarement du type myéloplaxe. Des lymphocytes sont épars dans les mailles du réseau ainsi formé, accompagné de cellules variées, en particulier de plasmocytes. Les polynucléaires neutrophiles sont très rares ; mais les cellules à granulations éosinophiles uni ou binucléées sont nombreuses. En certains points les cellules de type endothélial deviennent tout à fait prédominantes et se pressent parfois les unes contre les autres. Mais même en ces points il persiste quelques lymphocytes, assez souvent il est vrai avec un aspect altéré, pycnotique.

Le deuxième ganglion examiné a été prélevé après irradiation mais il faut le noter en une autre région que le premier (à la région sus claviculaire). L'aspect est essentiellement différent. Toute structure folliculaire a disparu. Mais la nappe cellulaire d'aspect uniforme qui l'a remplacée n'a pas le type des plages claires observées dans le premier ganglion. Autrement dit on n'a pas l'impression d'un stade plus avancé mais de quelque chose de différent. Dans une trame réticulaire épaissie on trouve des cellules variées : cellules endothéliales en nombre considérable avec formes multinucléées assez nombreuses en certains points réalisant souvent un type de cellule de Sternberg ; des lymphocytes assez peu nombreux ; des plasmocytes plus abondants, ainsi

que des cellules éosinophiles uni et surtout polynucléées jusqu'à 20 et plus par champ d'immersion. Les polynucléaires neutrophiles rares dans l'ensemble se trouvent assez nombreuses en des points limités.

La classification anatomique de ce cas nous paraît assez difficile. Le premier ganglion avec son aspect de prolifération réticulo-endothéliale pouvait être interprété comme une forme particulière d'inflammation mais plus encore comme un sarcome de la trame, un réticulo-sarcome. L'aspect du deuxième ganglion présentant des lésions inflammatoires importantes difficiles à expliquer par l'action seule des Rayons X, pouvait faire songer à la maladie de Sternberg.

Nous avons soumis notre observation et nos coupes à la grande expérience de M. le Dr Aubertin qui a porté le diagnostic de lésions intermédiaires entre la maladie de Hodgkin-Sternberg et le réticulo-sarcome en raison du nombre considérable de cellules endothéliales et de cellules intermédiaires entre les cellules endothéliales et les cellules du type Sternberg contenues dans les différentes parties de la tumeur et mêlées intimement aux cellules de type lymphoïde qui forment le fond de la préparation.

Ce cas nous semble donc particulièrement intéressant car il montre comment, conformément à la conception de Ménétrier, la chaîne est continue de l'inflammation simple à la tumeur maligne, expliquant d'autre part l'opinion des auteurs qui veulent encore voir dans la maladie de Hodgkin-Sternberg un processus sarcomateux.

Lymphogranulomatose maligne

Cette appellation désigne une affection d'origine inflammatoire inconnue, primitivement localisée au tissu lymphatique et à marche extensive, se traduisant cliniquement par des hypertrophies ganglionnaires, hématologiquement par des transformations sanguines caractéristiques, et enfin par la formation dans le tissu lymphatique de productions histologiques particulières rappelant le tissu qui s'organise dans la phase de régénération conjonctive des inflammations, dit tissu de granulation. Ce syndrome ganglionnaire, souvent nommé maladie de Hodgkin, a pu, grâce à ses caractères particuliers, être nettement isolé tant cliniquement qu'anatomiquement du groupe complexe des lymphadénies qu'était au début le syndrome décrit par Hodgkin. D'autre part la fréquence relative de l'affection a permis aux auteurs de l'étudier avec des détails qui ont permis les dénominations différentes d'« Adénie éosinophilique prurigène » de Favre, de « granulome malin » de Benda (considérant comme trop exclusif le terme de lymphogranulomatose de Paltauf-Sternberg qui désignait une affection systématisée à l'appareil lymphoïde). Avec Prieur le terme de *Maladie de Sternberg*, du nom de l'auteur qui en fixa définitivement les caractères histologiques, nous semble plus exact et plus significatif, car il évite la confusion avec la lymphogranulomatose inguinale bénigne de Nicolas et Favre.

*
* *

DÉBUT. — La maladie de Sternberg offre des débuts différents en raison de la variété des localisations anatomo-pathologiques et des symptômes généraux nombreux que peut déterminer l'infection. En général l'*adénopathie*, et surtout l'adénopathie cervicale ou sous-maxillaire est le premier signe révélateur, pouvant faire penser chez les jeunes à une adénite tuberculeuse. L'atteinte des groupes ganglionnaires axillaires et inguinaux est souvent tardive. Les ganglions profonds, surtout les médiastinaux peuvent être envahis les premiers et provoquer des troubles de compression nerveuse avec toux, dyspnée, dysphonie, ou paralysie d'un hémidiaphragme, ou de compression bronchique avec des signes stéthoscopiques éveillant l'idée d'une tuberculose pulmonaire, d'autant plus que l'on a pu voir des hémoptysies ouvrir la scène (obs. I de la thèse de Denniel) ; aussi est-ce souvent dans un dispensaire ou un service de tuberculeux que se fait le diagnostic (Rist voit 6 à 8 malades de ce genre par an). D'autres fois ce sera un épanchement pleural (cas de Ménétrier et de Mme Bertrand-Fontaine ; de Génévrier et Lorrain) masquant une masse ganglionnaire latente et cliniquement insoupçonnée (cas de Boidin et Hamburger). Les atteintes intestinales rétro-péritonéales restent peu de temps latentes, car la palpation abdominale dévoile rapidement la cause de névralgies lombo abdominales ou de troubles génito-urinaires (cas de Barbier, Gautier, Cailliau). Rarement la maladie débute par splénomégalie.

Le *prurit* et les lésions cutanées peuvent être les premiers symptômes éprouvés par le malade, d'ailleurs suivis de très près par les adénopathies externes.

D'autres fois ce sont des *signes généraux*, surtout de la fièvre qui, intermittente ou continue et jointe à de la fatigue et de l'amaigrissement, fait porter le diagnostic de fièvre ondulante ou de typhoïde, ou de tuberculose. On a pu signaler un début brutal fébrile avec des signes de pneumonie (Ribadeau-Dumas).

Aussi il faudra parfois attendre longtemps avant de voir constituée dans un ensemble suffisamment caractéristique la maladie de Sternberg.

PÉRIODE D'ÉTAT. — A ce stade la lymphogranulomatose peut se traduire par 5 signes principaux : adénopathies, splénomégalie, manifestations cutanées, fièvre, modifications de la formule sanguine. Mais il est rare de trouver en leur plein développement toutes ces manifestations, car la maladie de Sternberg peut être réduite à un ou plusieurs de ces symptômes, et à divers degrés.

Les *adénopathies superficielles* sont le plus souvent cervicales, plus rarement et plus tardivement axillaires ou inguinales ; elles sont asymétriques atteignant plus ou moins dans leur ensemble les groupes ganglionnaires, toujours pluriglandulaires ; leur volume peut atteindre celui d'un œuf et plus pour chaque élément ; leur consistance demi-molle au début devient très rapidement d'une dureté cartilagineuse. L'indolence est la règle, sauf parfois pendant les périodes d'hypertrophie et de fièvre. Les ganglions sont plus ou moins mobiles

entre eux, car la périadénite est fréquente, mais n'adhèrent pas à la peau, ni ne l'ulcèrent ; enfin ils ne suppurent pas.

Les adénopathies profondes doivent être recherchées, car l'atteinte médiastinale très fréquente peut ne pas toujours déterminer de troubles fonctionnels et devenir une trouvaille d'autopsie. Les masses intestinales seront plus facilement perçues. La radioscopie est nécessaire pour le premier cas.

La splénomégalie suit de près l'apparition des ganglions, et n'est jamais très accentuée : la rate est perceptible, mais non palpable, parfois normale (1). Le foie peut aussi augmenter un peu de volume.

Les manifestations cutanées sont assez fréquentes en particulier le prurit que Nicolas et Favre donnent comme un symptôme de lymphogranulomatose de haute valeur. Dubreuilh, sous le nom de prurigo-lymphadénique, en avait fait une manifestation générale des lymphadénies, mais Kreibich en 1908 l'a rattaché presque exclusivement à la maladie de Sternberg. On constate aussi de véritables lésions constituées : papuleuses, eczématiformes, érythrodermiques (2). Des troubles pigmentaires (mélanodermie, dyschromie) ont été signalés (Guggenheim).

La fièvre est un des symptômes les plus importants.

(1) M. AUBERTIN a signalé le cas d'une femme de 25 ans atteinte de Maladie de Sternberg avec intégrité de la rate anatomiquement contrôlée.

(2) Voir Thèse PRIEUR (p. 35 et suiv.) LOUSTE (*Journ. Méd. Français*), janv. 1928.

On peut dire que comme dans la lymphomatose typique, mais beaucoup plus souvent, chaque poussée ganglionnaire s'accompagne d'un épisode fébrile ; mais dans la maladie de Sternberg la fièvre dure plus longtemps et peut prendre les différents aspects décrits par Gowers en 1879.

1° *Fièvre ondulante ou à rechutes*, la plus commune, se présente comme un épisode fébrile en plateau durant 6 à 15 jours, puis une période apyrétique d'une ou deux semaines pendant laquelle le sujet est relativement bien portant et peut même voir rétrocéder le volume des groupes ganglionnaires apparus pendant la fièvre. Puis une nouvelle poussée fébrile se produit et ainsi de suite pendant parfois des mois, la courbe rappelant de loin une courbe de mélitococcie (1).

2° *La fièvre continue* est plus rare, élevée en plateau rappelant l'aspect d'infections typhoïdiques ;

3° *La fièvre hectique* à type rémittent rappelle parfois les oscillations thermiques des tuberculeux, mais ne s'accompagne pas d'une cachexie aussi rapide.

4° *Le type inverse* est rare et a été étudié par Colrat qui a insisté sur la fréquence de ce type dans la lymphadénie tuberculeuse.

Ajoutons qu'il n'est pas rare de voir se succéder chez un même malade différents types de fièvre, donnant un tracé thermique des plus irréguliers.

Le SANG subit des transformations essentielles pour

(1) Cette forme correspondrait à la fièvre récurrente chronique de Pel et Ebstein.

le diagnostic. Les *hématies* sont en nombre normal ; toutefois une légère anémie autour de 4 millions est fréquente. Il n'y a pas de déformations globulaires. Les *plaquettes* ont été autrefois considérées comme augmentées par Fabian, mais il semble que le chiffre en est un peu subnormal (M. Aubertin).

Les *leucocytes* présentent d'importantes modifications : leur nombre est augmenté à 15, 20.000 éléments ; au-dessus de ces chiffres les observations sont rares. On a pu constater un taux normal, et même de la leucopénie mais seulement dans les cas traités par les rayons X. Il est en effet remarquable de voir quelle influence subit la leucocytose par ce traitement (comme dans nos observations VI et VII). Cette leucocytose ne semble pas varier avec les poussées thermiques ou ganglionnaires.

La *formule* se caractérise par la polynucléose neutrophile et l'éosinophilie. La neutrophilie est la règle ; elle varie de 80 à 95 % ; il n'y a pas d'infection chronique donnant un taux aussi élevé ; cette neutrophilie reste forte même quand il y a leucopénie.

L'éosinophilie est constante et se montre toujours surajoutée à la neutrophilie ; si elle n'est pas aussi fréquemment élevée que Favre et Colrat le considèrent (au point de créer le nom d'adénie éosinophilique prurigène), elle est habituelle et atteint en moyenne 3 à 5 %. Exceptionnellement on a vu 13, 14, 19 %. D'autres fois on a noté l'absence ou le taux minime des éosinophiles, mais à propos de ces derniers cas M. Aubertin fait remarquer que le chiffre absolu en est toujours élevé ; on

en trouve en moyenne 100 à 500 par millimètre cube au lieu de 60 à 100.

Le nombre des polynucléaires à granulations basophiles est augmenté, mais demande à être recherché (nous avons 2 % dans l'obs. VII). Les lymphocytes sont très peu nombreux par rapport aux polynucléaires, et sont diminués fortement. La lymphocytose est rare et passagère, signalée surtout au début de la maladie. Les mononucléaires diminués dans leur pourcentage sont normaux comme chiffre absolu. Les myélocytes, neutrophiles exclusivement, atteignent 1 à 2 % dans les cas à très forte polynucléose.

*
* *

FORMES CLINIQUES. — Grâce à sa richesse symptomatique, la maladie de Sternberg peut varier ses formes à l'infini, le processus pouvant aussi se localiser dans le système lymphoïde et les organes.

Les formes ganglionnaires peuvent être généralisées, réalisant le tableau de l'adénie de Trousseau ; ce sont les plus communes ; elles rappellent, à l'asymétrie et à l'atteinte plus progressive des groupes ganglionnaires près, l'aspect de la lymphomatose. Elles peuvent être localisées à un groupe lymphatique superficiel ou profond ; cette dernière modalité est surtout médiastinale souvent associée à une atteinte cervicale (forme-cervico-médiastinale) ; on observe tous les signes d'une tumeur de cette région : toux, dyspnée, voix bitonale, dysphagie, œdème en pèlerine ; l'examen radioscopique permet le

diagnostic précis de la cause et du siège des lésions. Dans la forme rétro-péritonéale la maladie peut simuler une typhoïde par la fièvre, l'asthénie, la splénomégalie, la diarrhée. Ce n'est que plus tard qu'apparaît l'ascite, relevant d'une irritation péritonéale.

• Parmi les formes viscérales la plus importante est la FORME PLEURO-PULMONAIRE. Avec Favre on peut distinguer :

a) Une forme pleurale pure, se traduisant par un épanchement pleural abondant, surtout unilatéral, se reproduisant avec une rapidité déconcertante après chaque fonction évacuatrice. Cette forme peut être le premier signe de la maladie de Sternberg (Cas de Ménétrier ; cas de Ducamp, Janbon) et en imposer pour une pleurésie tuberculeuse. Caussade et Surmont (1) ont décrit quelques signes permettant d'éliminer cette dernière :

1° La reproduction très rapide du liquide ;

2° Sa nature très fibrineuse ;

3° Passant par des aspects successifs : limpide, louche, hémorragique ;

4° Cytologiquement on trouve : les cellules endothéliales intactes, volumineuses, ou dégénérées vacuolaires : des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes en nombre égal à celui des cellules ; des éosinophiles, moins nombreux que les lymphocytes ; malgré leur augmentation, les cellules endothéliales persistent avec un caractère plutôt dégénératif ;

5° L'inoculation au cobaye est négative. Quand la pleu-

(1) Société Médicale des Hôpitaux, 11 mai et 8 juin 1928.

résie est purulente il faut tenir compte des infections associées.

b) *Une forme broncho-pulmonaire* qui, déterminée par la présence de petits nodules parenchymateux multiples, se traduit par des foyers de râles sous-crépitaux fixes avec parfois une légère participation pleurale. Jointe à d'autres symptômes tels que toux, expectoration, fièvre, amaigrissement, cette forme peut devenir pseudo-tuberculeuse.

c) *Une forme massive à type de cancer pulmonaire* qui paraît la plus fréquente (3 cas de Colrat), se manifestant par une matité absolue, du silence respiratoire, de la circulation collatérale et provoquant un épanchement pleural. La radiographie montre une ombre opaque.

Parmi les autres formes viscérales on a décrit des lymphogranulomatoses localisées, ou du moins à caractère prédominant à la rate, au thymus, au foie, aux os, à l'encéphale où l'affection revêt des signes de tumeurs cérébrales ou cérébelleuses (Colrat), à la moelle épinière, avec des tableaux cliniques correspondants.

Enfin on connaît des formes aiguës à évolution fébrile continue et très rapidement fatale (Cas de Bourges ; Colrat).

*
* *

L'ÉVOLUTION de la maladie de Sternberg est chronique : la marche en est fatale en 1, 2, au plus 4 ans. Des rémissions, des rétrocessions des tumeurs s'observent sous l'influence des Rayons X, mais ce ne sont là qu'apparences car le processus reprend fatalement sa généralisation. Celle-

ci entraîne un état cachectique fébrile progressif au milieu duquel survient la mort, qui peut être aussi causée par des troubles de compressions médiastinales, intestinales ou médullaires (cas de Dénéchau et Mousseau rapporté par M. Aubertin) ; ou encore par une infection intercurrente : érysipèle, pneumonie, pleurésie purulente (comme dans notre obs. VIII) ; au cours de ces infections nous avons noté la diminution notable du volume des ganglions (obs. VIII).

Les terminaisons par tuberculose pulmonaire ont prêté à discussions. D'après les observations publiées, il semble résulter que la maladie de Sternberg prédispose à la tuberculose et dans les cas constatés, il s'agit de tuberculose récente surajoutée : les lésions histologiques tuberculeuses et lymphogranulomateuses y sont toujours nettement distinctes (1).

Il faut remarquer aussi la persistance de la neutrophilie sanguine, qui reste plus constante que l'éosinophilie ; et d'autre part l'absence de suppuration ganglionnaire. Cependant on a rapporté des cas de suppuration : celui de Lorrain et Rendu où il s'agissait d'une maladie de Sternberg caractéristique dont un ganglion sus-claviculaire s'était ramolli et avait donné issue à un pus verdâtre dans lequel existait un bacille mobile proche du paratyphique A (2) et ressemblant à un bacille décrit par Génévrier et Lorrain l'année précé-

(1) Voir FIESSINGER et CATTAN : *Soc. Méd. des Hôp.*, 18 mai 1928. MAR-
CHAL : id. 10 février 1928 HUDELO, RABUT : *Société de Dermatol.*, séance
du 17 juillet 1927.

(2) *Société Anatomique*, décembre 1923.

dente (1) dans une maladie de Sternberg à forme médiastinale et non suppurée. H. Durand possède un cas analogue (2). Nanta a décrit des lésions ulcéreuses des tumeurs ganglionnaires et du bucco-pharynx (3). Nous exposons plus bas (page 95) l'observation d'une maladie de Sternberg ulcérée.

Là, il convient de distinguer deux ordres de faits :

1° La *suppuration*, c'est-à-dire ramollissement du ganglion puis fistulisation avec issue interminable de pus (obs. de Lorrain et Rendu) ;

2° L'*ulcération*, ce que présente notre cas, c'est-à-dire où l'infiltration lymphogranulomateuse a atteint les couches profondes du derme et en envahissant les couches de Malpighi et cornées a détruit la structure histologique normale de ces plans. Secondairement des infections locales banales peuvent se développer et provoquer des suppurations.

*
* *

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. Les lésions portent sur le système lymphatique et sur les viscères.

Macroscopiquement seules les lésions de ces premiers organes sont perceptibles. Les ganglions sont asymétriquement disposés, de volume variable, les plus gros

(1) Soc. Méd. des Hôp., 31 mars 1922

(2) H. DURAND (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratique*, 25 juillet 1928, p. 507).

(3) 1^{er} Congrès des Dermat. et Syphil. Français, Paris, 6-8 juin 1922.

étant les ganglions profonds qui ont moins subi l'influence des irradiations ; ils sont soudés entre eux par de la périadénite, mais ils n'adhèrent pas à la peau et la capsule est conservée. La consistance et l'aspect de la coupe varient avec l'âge d'évolution du ganglion ; Fabian décrit 3 stades : consistance demi-molle, coupe humide rosée, correspondant à l'hyperplasie lymphoïde ; puis le ganglion très rapidement devient plus ferme, encore humide mais blanchâtre : stade granulomateux ; enfin il devient blanc, dur, presque cartilagineux, sec à la coupe ; c'est le stade fibreux. De plus à ces deux derniers stades la tranche de section présente de petits îlots de nécrose jaunâtres.

La rate est atteinte dans les $\frac{3}{4}$ des cas, augmentée de volume modérément, pesant 400 à 600 gr., plus ou moins bosselée extérieurement ; sa coupe est caractéristique : sur le fond rouge de la pulpe splénique tranchent nettement des nodules blancs ou gris de la grosseur d'un grain de mil à une noix (1) ; ce sont des foyers granulomateux à différents stades qui donnent un aspect bigarré à l'organe qu'on a appelé « rate porphyrique » (Benda) ou rate saucisson.

La moelle est atteinte dans 30 % des cas (Prieur). De nombreuses petites taches blanches ou jaunes peuvent confluer et raréfier considérablement la substance.

Le foie souvent atteint peut présenter des lésions no-

(1) L'atteinte splénique peut être absolument nulle ou exister depuis les plus fines granulations jusqu'au gros nodule nécrosé à aspect d'infarctus (M. AUBERTIN).

dulaires analogues à celles de la rate ; mais les autres organes : reins, myocarde, centres nerveux, à l'exception des poumons, ne présentent pas de lésions appréciables à l'œil nu ; on les a souvent trouvés atteints de dégénérescence amyloïde (cas de Crouzon, Bertrand et Lemaire). Ces lésions ainsi que des atteintes tuberculeuses récentes existeraient dans 25 à 30 % des cas d'après Guggenheim.

Histologiquement les lésions ont des caractères très spéciaux qui ont exactement la même structure dans tous les organes que le processus granulomateux a touchés ; grâce aux biopsies précoces on a pu en étudier l'évolution sur les ganglions et en distinguer trois phases :

1° *Phase initiale.* Très difficile à saisir au début, c'est un stade d'hyperplasie lymphoïde ou lymphocytaire pure. De multiples lymphocytes se pressent dans un tissu ganglionnaire en partie reconnaissable, dont la partie conjonctive n'est pas hyperplasiée, mais dont la disposition folliculaire tend à disparaître ; les sinus sont élargis ; l'aspect général rappelle beaucoup celui d'une lymphomatose. Il n'y a ni polynucléaires, ni éosinophiles.

2° *La phase inflammatoire* réunit toutes les caractéristiques de la lymphogranulomatose. Le ganglion est modifié dans sa structure ; les zones folliculaires et caverneuses sont mal différenciées, les vaisseaux sont dilatés, le réticulum épaissi, on constate des foyers de nécrose. La capsule est très épaissie mais non ulcérée, envoyant des tractus fibreux intraganglionnaires. Sur

cette trame la prolifération est double : leucocytaire et endothéliale. La *prolifération leucocytaire* est essentiellement polymorphe donnant un aspect bigarré à la coupe ; on rencontre en effet : des lymphocytes, des plasmazellen plus nombreux que dans le ganglion normal à protoplasma grenu et basophile ; des polynucléaires neutrophiles en nombre considérable et non altérés ; des éléments éosinophiles très abondants ayant l'aspect soit des éosinophiles binucléaires du sang (1), soit des myélocytes à gros noyau unique et à granulations rouges, qui se groupent, semble-t-il, surtout autour des vaisseaux et sous la capsule (Colrat). Les mazellen sont rares.

D'autre part la *prolifération endothéliale* porte sur les cellules fixes du système réticulo-endothélial et aboutit à la formation d'une cellule volumineuse atypique : la cellule de Sternberg, d'abondance variable, mais toujours présentée à la période d'état (2). Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire la description faite par M. Aubertin de ces éléments : « Ces grandes cellules ont un volumineux noyau, irrégulier, mûriforme et comme boursofflé avec de fins dessins de chromatine ; souvent

(1) Pour M. AUBERTIN les éléments neutrophiles et éosinophiles sont d'origine autochtones, ils n'envahissent pas le ganglion par diapédèse, comme le pensent Colrat et Simmers pour les neutrophiles, ou par chimiotactisme pour les éosinophiles selon Ziegler.

(2) DUCAMP, JANBON et GUIBERT ont présenté l'histoire et les pièces d'une malade ayant réalisé le tableau typique de la Maladie de Sternberg, dont les organes étaient bourrés de tissu granulomateux typique avec bariolage cellulaire classique, mais sans aucune cellule de Sternberg. Il faut ajouter que la cellule de Sternberg n'est présente qu'à partir d'une certaine période (Voir Berger).

même il y a plusieurs noyaux. Le noyau est relativement clair, central (ce qui le distingue du noyau de la cellule géante tuberculeuse), volumineux et vésiculeux (ce qui le distingue de celui du myéloplaxe presque toujours multiple et dont le protoplasma est à contours irréguliers). Il existe à l'intérieur du noyau un ou deux nucléoles métachromatiques. Le protoplasma est abondant, peu basophile et contient parfois des débris nucléaires phagocytés provenant de polynucléaires ou de lymphocytes. Ces grandes cellules atypiques proviennent indubitablement de la cellule endothéliale du réticulum ganglionnaire ; en effet on trouve toujours, comme nous l'avons montré, à côté des cellules de Sternberg, de grandes cellules intermédiaires entre elle et la cellule endothéliale : leur protoplasma est assez étendu, plus que celui des cellules endothéliales, et leur noyau est parfois volumineux et bourgeonnant ; dans certains cas, ces cellules que nous appellerons « cellules intermédiaires », sont particulièrement nombreuses et forment la presque totalité de la nappe cellulaire sur laquelle tranchent de très rares cellules de Sternberg typiques (1) ». L'opinion de M. Aubertin sur l'origine endothéliale des cellules de Sternberg, est celle de Sternberg, du Pr Ménétrier, qui en distinguent divers types : endothéliformes, à aspect de mégacaryo-

(1) Cet aspect correspond à celui décrit par NÆGELI sous le nom de tissu de granulation (voir *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 1912, p. 509. Texte reproduit dans *Société Méd. des Hôp.*, 6 février 1913 et *Lyon Chirurgical*, 1^{er} mai 1913 par DURAND, NICOLAS et FAVRE. Voir aussi MASSON. *Les Tumeurs*, 1923, p. 44).

cytes, et types intermédiaires. D'autres auteurs (Renaut-Colrat) leur donnent une origine conjonctive, enfin Masson et Prieur (1) une origine plasmocytaire.

3° *La phase fibreuse* se traduit par la production de sclérose qui est toujours accentuée et plus marquée là que dans toute autre hyperplasie lymphoïde ; elle n'est jamais complète car entre les travées scléreuses les éléments proliférés sont englobés dans de petites logettes. Cette phase fibreuse est surtout intense dans les ganglions irradiés.

Les organes ne sont pas toujours envahis par le processus lymphogranulomateux et leurs lésions ne sont pas toujours au même stade que dans les ganglions. Dans la rate les nodules se trouvent soit dans les corpuscules de Malpighi, soit dans la pulpe. Dans le foie on les remontre au niveau des espaces portes. Les lésions pulmonaires, très étudiées par Colrat et Sarvan, consistent en alvéolite spécifique surtout hyperplasique, parfois à épithélium cubique. La moelle osseuse présente parfois des îlots cellulaires semblables à ceux des ganglions. Les lésions cutanées spécifiques sont rares, les non-spécifiques (prurigo, urticaire) fréquentes. Les mamelles sont envahies par contiguité, ce que Ziegler a étudié avec détails. Tous ces nodules spécifiques offrent toujours dans les organes les mêmes lésions caractéristiques de la maladie de Sternberg.

(1) A côté de cellules de Sternberg à noyaux multiples ou uniques, cet auteur distingue encore des cellules épithélioïdes et des cellules géantes du type Langhans ; ce sont vraisemblablement des éléments de transition.

*
* *

La nature du processus granulomateux prête à discussion et l'accord est loin d'être fait, l'agent n'en étant pas encore découvert.

Il ne s'agit pas d'une affection leucémique, car la maladie de Sternberg ne se complique jamais de forte leucocytose ; on n'a pas d'exemple de sa transformation en leucémie quelconque, et surtout jamais comme dans les leucémies et les lymphomatoses, l'envahissement n'atteint d'emblée ganglions, rate et moelle osseuse, c'est-à-dire la totalité du système hémopoïétique. Dans la lymphogranulomatose quand ces organes sont envahis c'est tardivement, et d'une façon « parcellaire, évoquant absolument l'idée d'une lésion métastatique » (M. Aubertin). Les viscères sont envahis par extension de proche en proche comme une tumeur maligne.

On comprend que d'après ces deux derniers caractères on ait voulu lui donner une nature néoplasique (Parkes Weber, Benda, Gibbons) ajoutant la fièvre qui n'est pas toujours étrangère aux cancers et l'extension des foyers qui dépassent souvent les limites lymphatiques. Le Pr Ménétrier a opposé à cette conception plusieurs arguments, que nous résumons : pour qu'il y ait néoplasie il faut une cellule néoplasique qui en ce cas serait représentée par la cellule de Sternberg, mais cet élément n'apparaît qu'à une période avancée de l'affection et manque toujours au début qui est un stade lymphocytaire pur. Il faut ensuite des métastases allant

porter la greffe néoplasique que doit être la cellule de Sternberg, mais ces foyers secondaires passent par les mêmes stades que les premières lésions et la cellule n'y apparaît que tardivement. Il n'y a que la rate, organe lymphatique, qui peut être tardivement envahie par embolie, et ces métastases ne sont pas néoplasiques.

Bien que l'agent spécifique soit encore inconnu la théorie infectieuse, c'est-à-dire donnant un caractère de réaction inflammatoire aux lésions de la lymphogranulomatose, semble rallier la plupart des auteurs : Ménétrier, Masson, Berger, Guggenheim, Denniel, Prieur, dans leurs thèses, concluent à cette nature. La Maladie de Sternberg a en effet les allures d'une inflammation avec son évolution fébrile accompagnant la poussée ganglionnaire, ses éruptions cutanées, son évolution lente, son envahissement par extension ; hématologiquement : la leucocytose (dans le cancer ulcéré seulement, jamais autrement ne se voit de leucocytose ; il y a généralement leucopénie), la neutrophilie (si courante dans les infections), l'éosinophilie, la présence de matzellen, viennent encore à l'appui de cette conception de l'inflammation sous l'influence d'un virus ; il faut aussi noter que l'éosinophilie faisait émettre l'hypothèse d'affection parasitaire à Colrat ; Marcel Labbé fait encore observer que la fièvre à grandes oscillations avec des périodes de rémissions et la localisation des lésions sur les organes hématopoïétiques rapprochent la lymphogranulomatose du paludisme, leishmanioses, etc., etc. Enfin histologiquement la prolifération simul-

tanée des cellules endothéliales et leucocytaires est un gros argument en faveur de la nature inflammatoire, comme le fait remarquer M. Aubertin. M. Ménétrier conclut qu'il s'agit d'une hyperplasie inflammatoire par réaction lymphoconjonctive sous l'influence d'une irritation inconnue ; l'envahissement se ferait non pas par propagation à distance des éléments, mais par des foyers de réaction locale nés *in situ* : il n'y aurait donc pas de métastases. Le même auteur pense qu'une sarcomatose endothéliale peut prendre naissance dans le tissu granulomateux par l'irritation chronique, mais ce serait rareté de l'observer. Ziegler et Ferrata ont mis en valeur l'existence de cette hyperplasie réticulo-endothéliale, mais en nient la déviation cancéreuse, à l'encontre de Jeanselme, Laubry ; Liège et Marchal (1). Berger dernièrement (2) croit pouvoir affirmer la transformation des macrophages du type habituel en cellules de Sternberg, ce qui plaide en faveur de son origine inflammatoire. « Quelle que soit leur origine il est patent que ces cellules résultent de la transformation de cellules de la lignée lympho-conjonctive, comme les macrophages et les cellules épithélioïdes, dont elles ne représentent qu'une variété adaptée à des conditions et sans doute à un parasite particuliers ».

L'agent de cette inflammation est inconnu ; nous avons vu plus haut qu'aucun microbe déjà connu ou

(1) Voir *Soc. Méd. des Hôp.*, 10 février 1928 ; *Annales de Med.*, juillet 1926 ; *Rev. de Méd.*, 1927, n° 6.

(2) *Annales d'anat. path. Médico-chirurg.*, 1924, p. 179.

découvert ne peut être considéré comme spécifique, pas plus que la tuberculose ou la syphilis. (Marchal a commenté les réactions de Wassermann au cours de la lymphogranulomatose, qui seraient positives par intermittences : réactions dites oscillantes, non spécifiques). Or on constate en bactériologie que les lésions inflammatoires sont en rapport avec la dose et le mode d'inoculation ; on a donc parlé d'infection atténuée ; mais il serait singulier de considérer comme infection atténuée une affection d'allure de haute malignité et qui tue fatalement ; ce qui a conduit certains auteurs, tels que Dominici et Ribadeau-Dumas à penser qu'il s'agissait de deux processus évoluant parallèlement : néoplasie et inflammation, et à donner le nom de pseudo-lymphosarcome inflammatoire ; Pappenheim appelle l'affection granulosa sarcome. Gastinel, Reilly et Potez font de la maladie de Sternberg un fait de transition entre les lésions néoplasiques et inflammatoires.

La preuve bactériologique de la lymphogranulomatose reste à faire ; mais bien des arguments plaident en faveur de sa nature inflammatoire. Aussi peut-on dès maintenant lui faire une place parmi les hypertrophies ganglionnaires inflammatoires près de la tuberculose ganglionnaire, la syphilis, et la lymphogranulomatose inguinale, en attendant que le virus, atténué ou filtrant, soit découvert.

Observation V

(Recueillie et communiquée par M. le Pr agrégé AUBERTIN)

Mlle G..., 36 ans, est venue le 20 octobre 1928 à la consultation de la Pitié pour des glandes apparues depuis 2 ans au cou, et des douleurs lombaires.

Jusque là elle n'eut aucune maladie autre que la variole (?) en bas âge. Elle fut opérée de l'appendicite à 20 ans.

Les parents sont morts très âgés. Elle a eu 2 frère et sœur bien portants.

En novembre 1926, après quelques semaines de faiblesse au cours desquelles apparurent aux jambes et aux aines des plaques eczématiformes très prurigineuses, elle eut une période fébrile de 3 jours pendant laquelle apparut un ganglion sous-maxillaire à droite, sans aucune lésion buccopharyngée. En même temps elle est essouffée, se plaint de dyspnée et de quintes de toux suivies après les repas, de vomissements.

Ensuite apparurent des adénopathies cervicales bilatérales et axillaires gauches. Elle part en février 1927 au bord de la mer, y reste tout l'hiver suivant. Pendant cette période les ganglions cervicaux atteignent le volume d'un œuf, et sont plus nombreux, de même dans l'aisselle gauche.

La température monte quotidiennement le soir à 38°5-39°.

Le prurit s'exacerbe. Des douleurs à caractère nocturne siégeant aux lombes et dans les jambes fatiguent la malade dont cependant l'état général et l'appétit sont bien conservés.

En mars 1928 une radiographie faite à Toulouse révèle l'existence d'adénopathies médiastinales. Elle reçoit alors jusqu'en juin 1928 6 séances de radiothérapie, qui amènent la disparition totale des ganglions axillaires et une certaine diminution des cervicaux et médiastinaux.

L'état général s'améliore : augmentation du poids, dispa-

rition de la fièvre et du prurit ; mais persistance des douleurs névralgiques.

A Paris une radiographie faite après le traitement ne montra, paraît-il, qu'un seul ganglion médiastinal à droite.

A la Pitié on préleva le 24 octobre 1928 un ganglion cervical pour biopsie et on fit un examen de sang :

Hémoglobine : 90 % ; valeur globulaire : 0,25 ; globules rouges : 4 750 000 ; globules blancs : 12.000. Polynucléaires neutrophiles : 76,66 ; éosinophiles : 2,66 ; lymphocytes : 1,33 ; moy. mono : 8 ; grands mono : 10,33 ; mazellen : 0,66 ; myélocytes : 0,33.

Elle reçut dans le service du Dr Delherm 12 séances de radiothérapie sur la région cervicale (du 25 octobre au 10 décembre) dont les ganglions diminuèrent notablement de volume.

Le 15 décembre 2^e examen du sang :

Hémoglobine : 90 % ; valeur globulaire : 0,79 ; globules rouges : 5.710.000 ; globules blancs : 18.300. Poly. neutro : 70,5 ; éosino : 7 ; lympho : 1,5 ; moy. mono : 8,5 ; grands mono : 11,5 ; myélocytes : 1.

Le 19 décembre la malade ne présente plus que quelques petits ganglions dans la région sus-claviculaire et pré-auriculaire droite. Rien à gauche.

On ne peut percevoir aucune tumeur dans les aines et les aisselles.

La rate est percutable sur une faible surface mais non palpable et non douloureuse.

Le foie est de volume normal.

Appareil pulmonaire et cœur normaux.

En plus existent dans les 2 aines, à la face interne des cuisses et dans les sillons rétro-auriculaires (surtout à droite) des plaques eczématiformes, vésiculeuses et légèrement suintantes, très prurigineuses.

Enfin la malade se plaint de toux, de dysphonie et de fatigue. Elle doit avoir un peu maigri.

La malade est revue en février 1929. Une série d'injections de mésothorium faite en décembre-janvier a un peu atténué les douleurs, la gêne respiratoire et le prurit. Mais à partir du début de février des adénopathies ont apparu à la région cervicale gauche et à l'aisselle droite. Il n'y a pas de signe de développement médiastinal. La fatigue et l'état général bien qu'il n'y ait pas de fièvre empêche tout effort et tout travail.

La biopsie a montré des lésions classiques et confirmé le diagnostic de maladie de Hodgkin-Sternberg.

Observation VI

(Recueillie dans le service de M. le Pr agrégé AUBERTIN)

Mme D..., âgée de 46 ans, est venue à la consultation de la Pitié pour des tuméfactions cervicales apparues au début de septembre 1928.

Jusqu'alors elle ne fut jamais malade, se maria en 1905, eut 1 enfant, actuellement bien portant, ne fit pas de fausse-couche.

Ses parents sont morts de vieillesse à 84 et 80 ans; eut 9 frères et sœurs, dont 7 vivants actuellement. Elle n'a connaissance d'aucun cas de tuberculose autour d'elle. Son mari a été tué à la guerre.

Sa maladie débuta à la fin du mois d'août 1928 par une affection pulmonaire ayant occasionné de la toux, sans expectoration, et accompagnée de fièvre : jusqu'à 39°.

Elle dit ne pas avoir eu à ce moment de prurit, ou d'éruption cutanée.

Au début de septembre le cou se mit à gonfler, et sans qu'elle eut ressenti aucune lésion bucco-pharyngée, apparurent des adénopathies cervicales non douloureuses. Peu après une radiographie pulmonaire montra l'existence d'une

masse ganglionnaire médiastinale, siégeant du niveau inter-trachéo-bronchique et s'étendant autour des grosses bronches surtout à gauche, masse volumineuse, mais de contour assez régulier et ne déterminant aucun trouble fonctionnel.

Aucun ganglion ne se développa dans les aisselles et les aines.

Le 13 octobre 1928 l'examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.760.000 p. mm³ ; globules blancs : 27.600 p. mm³ ; polynucléaires neutrophiles : 87 ; polynucléaires éosinophiles : 1 ; lymphocytes : 7 ; moyens mononucléaires : 3 ; grands mononucléaires : 2 ; pas de formes anormales.

On commence un traitement radiothérapique à l'Hôpital Necker où elle reçut 8 séances, puis en ville où elle en reçut deux.

Cette thérapeutique amena une grosse amélioration des ganglions cervicaux, qui diminuèrent considérablement de volume.

Au niveau du médiastin l'amélioration fut moins sensible car un érythème du thorax fit cesser les séances.

Elle revient à la consultation de la Pitié le 27 novembre : l'on peut alors constater que les adénopathies cervicales sont à peine perceptibles ; les aisselles et les aines sont indemnes. La rate n'est pas hypertrophiée. Il n'y a aucune fièvre. L'examen du sang donna ces résultats :

Hémoglobine : 90 % ; valeur globulaire : 0,89 ; globules rouges : 5.050.000 ; globules blancs : 4.200 ; polynucléaires neutrophiles : 69 ; polynucléaires éosinophiles : 13 ; lymphocytes : 1,5 ; moyens mononucléaires : 4 ; grands mononucléaires : 7,5 ; mazellen : 2 ; myélocytes neutrophiles : 1.

L'absence de ganglions superficiels n'a pas permis de faire une biopsie, mais l'examen hématologique et la

clinique suffisent à faire le diagnostic de forme cervico-médiastinale de Maladie de Hodgkin-Sternberg, améliorée par le traitement radiothérapique.

Observation VII

(Communiquée par M. le P^r agrégé AUBERTIN)

Mlle E..., 23 ans, est entrée à l'Hôpital de la Pitié le 20 octobre 1928 pour toux, dyspnée, vomissements et apparition de glandes au cou.

Sans aucuns antécédents pathologiques, cette jeune fille s'aperçut, en pleine santé, au mois d'août 1927, qu'elle portait des lésions cutanées indéterminées à la région cervicale, qui furent suivies presque immédiatement de l'apparition d'adénopathies cervicales, de fièvre irrégulière et de prurit généralisé.

En mai 1928, l'auscultation révéla une adénopathie médiastinale confirmée par la radiographie. Puis elle reçut 17 séances radiothérapiques sur le thorax qui amenèrent une grosse amélioration. Elle reprit un mois son travail, mais en septembre 1928 les phénomènes reprennent plus accentués et compliqués de toux, de dyspnée et de vomissements très fréquents qui l'obligent à entrer à l'hôpital.

L'examen à ce jour (20 octobre) permet de constater une grosse adénopathie cervicale: à droite de gros ganglions mous et à gauche des ganglions durs et plus petits, sur les quels on fit une vingtaine de séances de rayons ultra violets.

Les aisselles et les aines ne présentent aucune adénopathie.

L'examen pulmonaire montre une grosse matité cardiaque, de la congestion de la base gauche et une submatité scapulo-vertébrale gauche.

L'abdomen est tendu. La palpation fait percevoir nette-

ment des masses ganglionnaires. Le foie est un peu hypertrophié ; la rate grosse et palpable un peu douloureuse.

La malade est dyspnéique et très pâle. La température est élevée, irrégulière dans les jours suivants.

Le 23 octobre examen du sang :

Hémoglobine : 80 % ; valeur globulaire ; 0,81 ; globules rouges : 4.220 000 ; globules blancs : 16.800 ; polynucléaires neutres : 90 ; éosine : 2 ; métaneutro : 1 ; moyens mono : 4 ; lymphocytes : 2,5 ; hématies nucléées : 0,5.

L'état général s'affaiblit considérablement ; perte de l'appétit, amaigrissement, vomissements très fréquents.

Intolérance digestive absolue. La fièvre monte parfois à 40° le soir. Les ganglions cervicaux semblent avoir régressé par l'uvéthérapie.

Mais en novembre apparaissent les signes d'un épanchement pleural gauche nécessitant au cours du mois de décembre 4 ponctions évacuatrices de 600 cc. à 800 cc. chacune. Le liquide pleural, de coloration verdâtre présente une réaction de Rivalta très positive. Il contient très peu d'éléments cellulaires : quelques grosses cellules ayant l'aspect d'éléments endothéliaux. En plus quelques hématies, lymphocytes et polynucléaires.

La dyspnée cependant ne cesse pas. La toux est rebelle. Un œdème volumineux gagne les jambes. Etat cachectique avancé.

Le 18 décembre nouvel examen du sang :

Hémoglobine : 50 % ; valeur globulaire : 2,08 ; globules rouges : 1.200.000 ; globules blancs : 5,000 : polyneutro : 78 ; éosino : 1 ; lymphocytes : 2 ; moyens monos : 1 ; grands monos : 16 ; myélocytes : 2.

Le 24 décembre la malade succombe dans un état de dyspnée et de prostration considérables. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En somme il s'agit d'une maladie de Hodgkin-Sternberg à évolution rapide : 16 mois et fébrile ; forme cervico médiastinale étendue au mésentère. L'épanchement pleural récidivant, et contenant des éléments cellulaires variés et très fibrineux réalise le type des pleurésies de la lymphogranulomatose.

Observation VIII

(Recueillie dans le service de clinique de M. le P^r MIRALLIÉ)
Personnelle (P. Foucaud et D^r Perrin).

M. P. . A. ., âgé de 23 ans, entre le 6 février 1927 à la Clinique médicale parce qu'il présente à la région cervicale, aux aisselles et aux aines des tumeurs, indolores, mais assez volumineuses pour gêner les mouvements.

Depuis l'âge de 14 ans, il avait remarqué l'existence de deux « glandes » indolores, grosses comme un œuf de pigeon, siégeant dans la fosse sus-claviculaire gauche. Immuables pendant de nombreuses années. brusquement au début de 1926, ces tuméfactions ont augmenté de volume ; la peau a rougi à leur niveau, s'est ulcérée, et spontanément a donné issue par un pertuis gros comme une tête d'épingle à un liquide filant, laiteux, empesant le linge. Cette ouverture s'est élargie aux dimensions d'une pièce de 1 franc et a pris un aspect de plaie suppurante, ulcéreuse.

Vers le même temps en novembre 1923 dans l'aisselle gauche, une autre tuméfaction apparaît laquelle se met à suppurer en février 1926 et suppure encore au moment de son entrée à l'hôpital. Les plaies de la région sus-claviculaire se sont fermées en juin 1926 laissant des cicatrices persistantes. Pendant l'évolution de ces deux dernières plaies une autre tumeur était apparue au niveau du maxillaire inférieur gauche et avait grossi assez rapidement.

Enfin au début d'octobre 1926, on observe en 15 jours une véritable « explosion de tumeurs » se produisant successivement dans la région cervicale gauche, la région cervicale droite, puis les deux aisselles, enfin les aines. Le malade qui travaillait encore ne tarde pas à être gêné par le développement rapide de ces masses qui provoquaient un engourdissement des bras et même une certaine douleur à leur niveau. L'acuité auditive diminua quand apparurent des tumeurs dans les régions préauriculaires. A plusieurs reprises le malade eut des frissons, une sensation de chaleur semblant indiquer des poussées fébriles. Le sommeil était troublé.

Enfin, dernier incident ; en novembre 1926, les ganglions de la région cervicale gauche se sont ulcérés, puis ceux de la région sous maxillaire. De plus sont apparues vers le même temps des douleurs abdominales.

A l'interrogatoire cet homme nous apprend que jamais il n'a éprouvé de démangeaisons, ni constaté l'existence de lésions cutanées.

Jusqu'à ce moment il n'avait pas toussé, ni ressenti de gêne dans la respiration ou dans la déglutition. Rien à noter dans ses antécédents personnels, sauf une bronchite peu grave, en 1925 au régiment. Les antécédents héréditaires collatéraux étaient sans particularité. Il était marié, sans enfant.

A l'examen le cou revêt l'aspect proconsulaire, démesurément gonflé par des masses de ganglions atteignant le volume d'un gros œuf de pigeon chacun, et au nombre de 6 à 8 de chaque côté.

A droite les ganglions siègent à la région sous maxillaire, remontent le long de la branche montante du maxillaire jusqu'à la région mastoïdienne où ils sont moins volumineux, du volume d'une noisette; en avant du tragus siège un petit ganglion qui comprime le conduit auditif externe. Sous le menton et à la région cervicale les ganglions sont de volume moyen, et moins saillants que les précédents.

Toutes ces masses ganglionnaires sont indolores, même à la pression ; elles sont assez peu mobiles de consistance élastique presque fluctuantes.

À gauche l'aspect est tout différent. Les tumeurs sont moins marquées qu'à droite mais dans la région cervicale sont ulcérées. L'ulcération est surtout marquée à la région sous-maxillaire où elle atteint la dimension d'une pièce de 5 francs, ovale, entourée d'une peau formant bourrelet avec un fond assez lisse mais sanieux d'où coule un liquide purulent peu abondant.

Il existe une ligne de mamelons et de dépressions allant de la région rétro-auriculaire à l'angle du maxillaire. Les bosselures sont recouvertes de petites varicosités et présentent des ulcérations moins importantes. Au niveau de la mastoïde il y a une cicatrice à tendance chéloïdienne.

La palpation permet de sentir des adénopathies dans toute cette région. Plus bas à la partie interne de la région sus-claviculaire gauche on constate la présence de deux cicatrices violacées, adhérant à une masse dure et bosselée.

Dans l'aisselle gauche existe un groupe de 6 à 8 ganglions réunis en une masse grosse comme un œuf de poule et portant une large ulcération ovale avec un bourrelet (semblable à celle du cou) avec une petite fistule et tendant à se cicatriser.

— Dans l'aisselle droite, tumeur semblablement formée par un groupe de ganglions, mais mobile et sans ulcération.

— De même au pli du coude en dehors du tendon du biceps existe une petite tumeur mobile du volume d'une noisette.

Aux deux aines deux paquets de ganglions gros comme des noix, mobiles, non douloureux, mais semblant ramollis.

L'examen des divers organes permet de constater une splénomégalie peu accentuée ; un foie débordant de 4 doigts les fausses côtes et dont la pression était douloureuse.

L'appareil respiratoire était normal. Il n'y avait ni toux, ni dyspnée, ni aucun signe stéthoscopique bien que la radiographie eût révélé l'existence de nombreuses, mais moyennes adénopathies dans les régions trachéo-bronchiques et hilaires droite et gauche où elles se groupaient en forme d'éventail autour d'une masse médiane.

Rien au cœur, ni du côté des appareils urinaires, ni nerveux. L'état général est plutôt satisfaisant : le malade ne se plaint ni de douleurs au niveau de ses ganglions, ni de prurit, seulement de quelques douleurs abdominales et de la surdité que lui provoque la compression de ses conduits auditifs. L'aspect du visage est frais, rosé. Il n'y a pas d'amaigrissement. A son entrée il ne présentait aucune fièvre.

L'examen du sang donna, outre un Wassermann absolument négatif, le résultat suivant :

Hématites : 4.800.000 p. mm³.

Leucocytes ; 16.200 p. mm³ se divisant ainsi :

Polynucléaires neutrophiles	82
Polynucléaires éosinophiles	6
Lymphocytes	5
Grands et moyens mononucléaires	6
Myélocytes neutrophiles.	1

Le 14 février le Dr Favreul procède au prélèvement du ganglion de l'aîne droite pour biopsie, et le Dr Ballet inocule un cobaye dont l'autopsie 6 semaines après montra l'absence de toute lésion tuberculeuse.

On commença un traitement radiothérapique sans grosse amélioration, mais à partir du 27 mars l'homme fut pris de dyspnée, se cyanosa. La fièvre monta à 38°, 38°5 et s'y maintint en plateau. Un œdème envahit les membres inférieurs et l'anarsaque fut rapidement constituée. Cependant les masses ganglionnaires diminuent notablement de volume. On constate l'existence d'un épanchement pleural gauche et le malade mourut par asphyxie le 22 mars 1927.

AUTOPSIE. — Faire le 23 mars par le Dr Perrin.

L'aspect du malade est très modifié. Les tuméfactions ganglionnaires se sont fortement affaissées et le facies caractéristique de l'adénie n'existe plus. Œdème très important des membres inférieurs. Pleurésie gauche séro purulente très abondante. Le poumon complètement atelectasié et recouvert de fausses membranes, ne présente à la coupe aucune lésion apparente.

Dans la plèvre droite épanchement séro-purulent bien moins abondant. La séreuse est un peu modifiée. Le poumon apparaît congestionné.

Le cœur est petit. Aucune lésion valvulaire, pas de modification apparente du myocarde. Une masse blanchâtre et mal délimitée adhère au péricarde.

Les ganglions médiastinaux sont relativement peu volumineux mais s'ils ne forment plus une masse comparable à celle qui a été observée à la radioscopie quelques-uns atteignent le volume d'une petite noix (la plupart ne dépassent pas celui d'un pois) les bronches présentent des taches blanchâtres saillantes semblant déceler un envahissement néoplasique.

En avant et en arrière du pancréas, masses ganglionnaires assez importantes. Hypertrophie modérée de tous les ganglions situés dans le bord intestinal du mésentère.

L'intestin est normal dans toute son étendue.

Le foie présente un léger aspect muscade. La rate hypertrophiée pèse 375 gr. ; elle présente à la coupe des nodules blanchâtres donnant l'aspect dit rate porphyre ou rate saucisson, nodules à bords nets non ramollis, du volume d'un pois à celui d'une noisette. De plus très nombreux petits points blanchâtres dans toute l'étendue du parenchyme. Les ganglions prélevés sont blanchâtres et assez fermes, quelques-uns d'entre eux sont adhérents à la peau ulcérée (cou et région de l'aisselle).

Les reins sont de volume et d'aspect normal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Fait par le Dr *Perrin*.

Nous avons examiné de nombreux ganglions qui sont tous très altérés avec disparition de toute structure folliculaire. Ces altérations varient beaucoup d'un ganglion à l'autre avec tous les intermédiaires.

Le ganglion a se présente au petit grossissement comme une nappe uniforme de cellules avec une capsule épaissie et une sclérose assez discrète, surtout sous-capsulaire. A un fort grossissement on aperçoit un réticulum assez régulier, rendu plus apparent par la rétraction. Les cellules endothéliales sont par endroits très tuméfiées, surtout au voisinage des travées de sclérose, avec des noyaux boursoufflés, contournés qui ne réalisent cependant jamais l'aspect de la cellule de Sternberg typique. Les cellules contenues dans le réticulum sont des lymphocytes et des lymphoblastes, quelques rares polynucléaires, et surtout un assez grand nombre de cellules à noyaux pâles plus ou moins boursoufflés dérivant peut-être de cellules endothéliales libérées.

Le ganglion b a un aspect général analogue mais avec une sclérose beaucoup plus marquée et un polymorphisme cellulaire plus net. Les polynucléaires sont nombreux ainsi que les éosinophiles binucléés, et les plasmocytes. De même les grandes cellules endothéliiformes qui prennent en quelques points un aspect nettement multilobé.

Le ganglion c est fragmenté par d'épaisses travées fibreuses. Il existe de plus une sclérose fibrillaire étendue à presque toute la trame. Dans les mailles de ce réseau on retrouve la même variété cellulaire, mais avec une proportion plus grande de cellules endothéliiformes. Vers la petite extrémité du ganglion, ces cellules sont plus volumineuses avec un noyau contourné bilobé ; quelques aspects multinucléés nets montrent qu'il s'agit bien de cellules de Sternberg.

Dans *le ganglion d* enfin la sclérose est plus accentuée encore découpant le ganglion en logettes. Peu de polymorphisme cellulaire ; très peu d'éosinophiles. En revanche

nombreuses cellules de Sternberg multinucléées ou à noyau multilobé.

La rate dont l'architecture est restée sensiblement normale avec des follicules très nets et peu altérés, présente une sclérose très intense sous forme de larges bandes se détachant de la capsule (épaississement des septa) atteignant surtout les sinus, encerclant parfois un follicule, s'effilochant enfin en une sclérose fibrillaire qui épaissit le réticulum. Dans ces bandes de sclérose et à leur voisinage, amas pigmentaires inclus ou non dans les macrophages.

Les follicules sont formés de lymphocytes normaux. Les sinus sont bourrés de globules rouges ; outre les *lymphocytes* on y trouve des *polynucléaires*, quelques *plasmocytes*, d'assez nombreuses *cellules endothéliiformes tuméfiées* libres ou encore en connexion avec le réticulum. Les éléments multinucléés sont nombreux, les uns paraissent d'origine endothéliale, les autres semblent résulter de la division de plasmocytes. Assez souvent ils réalisent le type de la cellule de Sternberg. Les *éosinophiles* répartis en îlots sont dans l'ensemble très nombreux.

Le *pancréas* ne présente que des altérations cadavériques ; on peut néanmoins affirmer qu'il n'est le siège d'aucune infiltration cellulaire pathologique.

Le *foie* est du type cardiaque avec dilatation des veines sus-hépatiques et de tous les capillaires afférents. Ceux-ci contiennent des globules rouges et blancs avec un assez grand nombre de polynucléaires normaux ou pycnotiques. Les cellules endothéliales sont tuméfiées et saillantes ; nombre d'entre elles sont chargées de pigments.

Les *reins* n'ont rien d'anormal, excepté un degré assez accentué de congestion.

La *peau* prélevée au niveau de la région axillaire gauche présente une ulcération étroite ; à ce niveau amas fibrineux parsemé de cellules pycnotiques. Au-dessous on trouve une infiltration cellulaire dense ; lymphocytes mêlés de cellules

endothéliales tuméfiées qui deviennent plus nombreuses en allant vers la profondeur. En dehors du point ulcéré l'épithélium apparaît anormalement aplati, il repose sur un chorion totalement fibrosé. Dans la profondeur on trouve une infiltration cellulaire tantôt diffuse, coupée de bandes de sclérose plus ou moins larges, tantôt constituant des masses arrondies répondant peut-être à des ganglions, mais où ne persiste aucune structure spécifique. Ici encore les lymphocytes prédominent avec quelques cellules bourgeonnantes ou multinucléées. Caryokinèses assez nombreuses, peu de plasmocytes, pas d'éosinophiles. Plus profondément encore on trouve de très nombreuses grandes cellules arrondies ou anguleuses, à noyau pâle plus ou moins régulier, cellules vraisemblablement d'origine endothéliale.

En résumé il s'agit d'un cas de maladie de Hodgkin-Sternberg à lésions en général assez peu caractéristiques, mais dans lequel on retrouve de nombreux symptômes communs avec ceux de cette affection : formule sanguine, polymorphisme cellulaire, existence d'éléments cellulaires atypiques d'origine endothéliale répondant à la cellule de Sternberg. L'ulcération de la peau est manifestement consécutive à une infiltration dont l'origine est la même que celle des lésions ganglionnaires.

IV. — DIAGNOSTIC

Nous ne voulons pas dans ce chapitre à propos du diagnostic positif et différentiel des lymphadénies repasser tous les symptômes que nous avons essayés de préciser antérieurement. Nous nous bornerons à montrer comment en face d'un syndrome d'hyperplasie ganglionnaire chronique on doit procéder pour arriver au diagnostic, quelles méthodes on doit employer et ce qu'il faut attendre de celles-ci.

CLINIQUEMENT on devra par l'évolution de cette hyperplasie savoir si l'on est en face d'une forme aiguë ou chronique. En effet certains états dits lymphadénoïdes simulent les lymphadénies : la lymphadénose aiguë bénigne, proche de l'ancienne fièvre ganglionnaire, état aigu guérissant toujours ; les lymphoses, les lymphocytémies infectieuses fébriles plus ou moins graves et mal définies ; certaines formes d'endocardites aiguës à évolution rapide.

L'examen des ganglions donnera des renseignements : s'ils sont gros, mobiles, non suppurés, séparés les uns des autres, penser à la *lymphomatose* s'il n'y a que peu de fièvre et peu ou pas de prurit, à la *Maladie de Stern-*

berg si ces deux symptômes existent, et si l'évolution a été plus rapide.

La *lymphadénie tuberculeuse* tend à faire adhérer entre eux les ganglions ; ils siègent le plus souvent au cou, et ne suppurent qu'à rarement ; leur disposition symétrique n'est pas stricte ; mais parfois des poussées tumorales avec fièvre s'observent dans des régions symétriques. Il n'y a pas de prurit. L'évolution est assez lente.

Le *lymphosarcome* est caractérisé par de grosses masses ganglionnaires formées par la fusion des ganglions, adhérentes, asymétriques, tendant à l'ulcération et à une rapide généralisation avec cachexie.

Si les ganglions sont petits, mobiles et non ulcérés avec une grosse rate on pourra se trouver en face d'une *leucémie lymphoïde*. La *syphilis* tertiaire et héréditaire, donnent aussi de petites adénopathies s'accompagnant d'une rate et d'amygdales augmentées de volume ; elles évoluent lentement sans fièvre ni prurit, et ne se généralisent pas ; des gommes intraganglionnaires peuvent se ramollir et donner issue à du pus.

La *lymphogranulomatose bénigne* dans ses formes extrainguinales se reconnaît facilement à la notion de sa contagiosité (recherche de la porte d'entrée qui est souvent génitale même dans ces cas) et à sa fistulisation multiple et rapide.

Dans les formes à début médiastinal, le malade viendra consulter pour un symptôme quelconque de compression médiastinale énuméré plus haut ; c'est surtout le lymphosarcome qui débute par une telle localisation, puis la maladie de Sternberg et la syphilis. La forme

splénique des lymphadénies peut faire penser à la maladie de Gaucher, ou de Banti, au paludisme, à une leishmaniose, à une splénomégalie mycosique ou tuberculeuse. Nous avons vu quels masques de typhoïde, de typhobacillose, de tuberculose aiguë, ou d'infection mélitococcique, peuvent revêtir les formes fébriles et infectieuses de la maladie de Sternberg.

On devra toujours compléter l'examen clinique d'une lymphadénie par un examen à l'écran. La radiologie décèlera souvent des masses médiastinales déjà importantes, alors que ne se sont dévoilés ni signes fonctionnels, ni signes physiques de cet envahissement.

En résumé, à part le diagnostic de localisation et d'extension, la clinique ne fournit que des renseignements imprécis pour le diagnostic de la nature de l'hyperplasie ; car dans tous les cas, fièvre, prurit, suppuration, évolution lente ou rapide peuvent se rencontrer. Aussi devra-t-on sans tarder faire un EXAMEN HÉMATOLOGIQUE.

Grâce à celui-ci la *leucémie lymphoïde* sera immédiatement reconnue ; une leucocytose supérieure à 80.000 en est l'expression hématologique courante. Mais il ne faut pas perdre de vue que plus que le nombre, la nature des globules blancs (en ce cas une mononucléose) est importante. Nous avons vu que la leucémie lymphoïde, forme de la lymphomatose la plus fréquente comporte un stade préleucémique, où la leucocytose est normale ou très peu augmentée et pendant lequel la mononucléose est la seule manifestation lymphoïde du système hémopoïétique. Ajoutons qu'on a observé des

formules normales ; et même P. E. Weill et Cahen ont observé une leucémie lymphoïde ayant débuté par un véritable syndrome de Hodgkin (Soc. Méd. des Hôp., 23 nov. 1928). Ce qui complique encore le diagnostic.

Pour les autres formes d'adénopathies il faut établir la formule, mais les types hématologiques ne sont nets que pour les deux premières affections :

— la *lymphomatose*, dans laquelle la leucocytose est normale ou un peu augmentée ; il y a prédominance de monocytes : 60 à 80 % (subleucémie lymphoïde). Parfois la formule est normale et même à polynucléose (lymphadénie aleucémique).

— La *Maladie de Sternbery* est plus caractéristique avec sa leucocytose plus ou moins forte, mais toujours existante, sa polynucléose neutrophile et son éosinophilie ; ces deux dernières particularités n'ont de valeur que si elles sont :

1° Concomitantes, car l'éosinophilie isolée se voit dans les affections parasitaires, la polynucléose dans des états infectieux aigus et subaigus ;

2° Permanentes, car une polynucléose passagère avec éosinophilie s'observe à la période de convalescence des poussées évolutives tuberculeuses.

Nous avons vu que le *lymphosarcome* ne donne pas lieu à une formule particulière et que la constatation de cellules anormales dans le sang n'a pas de valeur. La polynucléose est parfois un peu élevée ; les éosinophiles sont parfois augmentés.

La *lymphadénie tuberculeuse* peut parfois provoquer une certaine leucocytose avec mononucléose, mais celle-

ci inférieure à celle de la lymphomatose : 60 à 70 %.

Semblablement une leucocytose avec mononucléose s'observe dans la *lymphogranulomatose inguinale bénigne*.

La *lymphadénie syphilitique* ne donne lieu à aucune transformation du sang, si ce n'est une réaction de Wasserman positive.

On voit donc que l'examen du sang ne donne pas par lui-même des renseignements précis, sauf pour le diagnostic de la leucémie, et pour celui de maladie de Sternberg (où il doit être lié à des signes cliniques spéciaux). Une biopsie sera nécessaire, celle-ci faite le plus précocement possible et avant tout traitement radiothérapique ; en même temps on pourra inoculer un cobaye avec un broyat de pulpe ganglionnaire si l'on soupçonne une lymphadénie tuberculeuse. L'EXAMEN HISTOLOGIQUE apportera des résultats de grande valeur.

La *lymphomatose* se reconnaît à son hyperplasie lymphoïde diffuse à tout le ganglion, sans polynucléaires ni éosinophiles. Le réticulum est conservé, la capsule n'est pas envahie. Le diagnostic est facile mais il faut se rappeler que des formes de lymphosarcome au début ont exactement le même aspect. Masson qui a remarqué ce fait a observé que dans le ganglion lymphomateux les follicules et les cordons s'estompent en même temps dans toute la masse, puis disparaissent comme se mélangeant dans le réticulum ; au contraire dans le ganglion lymphoblastique (lymphocytome typique de Ménétrier) on observe deux aspects distincts : un de tissu ganglionnaire normal avec follicules et cordons, un second de tissu néoplasique.

La *lymphogranulomatose maligne* est d'un diagnostic facile lorsqu'au milieu du bariolage cellulaire habituel on trouve des cellules de Sternberg dont la présence est pathognomonique ; leur grandeur, leur gros noyau central, boursoufflé, irrégulier, sont des particularités qui ne trompent pas. Le diagnostic est plus difficile quand les cellules sont du type « intermédiaire » entre la cellule endothéliale et la cellule de Sternberg ; de même après irradiation ou à la période ultime le processus scléreux tend à raréfier et à englober les éléments cellulaires. Est-on autorisé à porter le diagnostic sans la présence de cellules de Sternberg ? Oui, lorsque l'allure clinique et l'hématologie ont les caractères spéciaux à la maladie et quand la biopsie révélera la présence de nombreuses cellules diverses, polynucléaires, éosinophiles, etc... (comme dans l'obs. de Ducamp, Janbon, Guibert, etc.) Car à la période initiale d'hyperplasie lymphocytaire pure on ne trouve point les cellules de Sternberg qui n'apparaissent que plus tard et l'aspect est celui d'une lymphomatose. La confrontation de tous les symptômes sera nécessaire. Néanmoins ces cas sont rares et le diagnostic de la presque totalité des cas de lymphogranulomatose se fera sur la constatation de cellules de Sternberg.

Le *lymphosarcome* de forme complexe présentera l'aspect du lymphocytome typique ou atypique que nous avons décrit plus haut. L'élément lymphocytaire prolifère indéfiniment ; les mitoses, les formes atypiques sont nombreuses ; le réticulum est plus ou moins disparu, la capsule est toujours envahie. On distinguera

les lymphosarcomes du sarcome en ce que ce dernier comporte une prolifération de cellules conjonctives fixes anastomosées entre elles et ayant acquis une conformation embryonnaire normale ou anormale. Dans bien des cas les aspects des ganglions lymphomateux et lymphosarcomateux au début sont très proches, nous l'avons vu ; le diagnostic histologique devra tenir compte de l'évolution clinique de la maladie. Souvent l'on pourra hésiter entre lymphosarcome et maladie de Sternberg, surtout lorsqu'il s'agira de proliférations malignes réticulo-endothéliales qui s'accompagnent parfois d'éosinophilie et de réaction plasmocytaire. On devra faire aussi le départ entre les lésions inflammatoires et néoplasiques endothéliales secondaires de certaines maladies de Sternberg, comme le pense M. Ménétrier.

La tuberculose ganglionnaire pseudo-lymphadénique sera affirmée quand l'inoculation au cobaye sera positive ; la constatation de bacilles de Koch dans les coupes est d'une égale valeur, mais ceux-ci sont assez rares et demandent une longue recherche ; ils sont généralement granuleux, inégaux, polymorphes (Sabrazès). L'examen microscopique montre en outre des points caséeux et des follicules tuberculeux dans un réticulum épaissi. Les cellules géantes avec leur double cercle de cellules épithélioïdes et lymphoïdes sont du type Langhans avec un protoplasma acidophile, souvent archiste, et une pléiade de noyaux disposés en couronne ou en fer à cheval à la périphérie ; ces caractères cellulaires sont faciles à identifier. Mais quand il s'agit

de sclérose trabéculaire, dans laquelle on ne trouve plus de follicules mais des zones plus ou moins nécrosées ou productives (Sabrazès) limitées par un tissu réticulaire marginal, on peut hésiter entre la tuberculose et la néoplasie. Là, cette sclérose est surtout atrophique, non hypertrophique comme au dernier stade de la lymphogranulomatose. C'est alors l'inoculation qui tranche le diagnostic.

L'aspect histologique de la *syphilis ganglionnaire tertiaire et héréditaire* a été décrit par Weill (de Lyon) qui en distingue 3 types :

1° Des lésions inflammatoires avec réaction endothéliale et formation de cellules géantes type Langhans ;

2° Des lésions dégénératives avec des foyers gommeux intraganglionnaires ;

3° Des lésions vasculaires discrètes d'endovascularite. La première forme est la plus difficile à diagnostiquer ; les lésions sont banales, les cellules géantes se rencontrent dans nombre d'affections (tuberculose, mycoses). Les stigmates, la réaction de Wassermann et le traitement d'épreuve aideront au diagnostic.

*
* *

En résumé les étapes du diagnostic des lymphadénies aleucémiques devront être : l'examen clinique, l'examen hématologique et la biopsie. Ces deux premiers ne donnent que des indications d'orientation et d'évolution ; seul l'examen histologique apporte un argument décisif à la discussion du diagnostic ; aussi

devra-t-il être toujours pratiqué (sauf bien entendu dans les cas où il n'y a pas de ganglions superficiels), car apportant une telle précision il permettra d'instituer un traitement approprié dont le succès dépend en grande partie de la précocité. Mais ajoutons qu'aucun signe, sauf la présence de cellules de Sternberg, n'est pathognomonique et pour étiqueter convenablement le cas envisagé il faudra se rappeler que l'examen biopsique n'est qu'un argument, le plus important certes, d'un ensemble histologique, hématologique et clinique.

V. — TRAITEMENT

En général le traitement des lymphadénies aleucémiques est calqué sur celui des leucémies, mais n'est qu'une thérapeutique palliative, n'arrêtant qu'un moment l'évolution fatale de ces affections.

Citons des thérapeutiques générales comme l'*arsenic* par voie buccale ou hypodermique, l'*opothérapie* par les extraits de moëlle osseuse ou de rate, l'*iode* sous forme de teinture ou de lipiodol ; enfin l'*héliothérapie* et l'*uvé-thérapie*, dont on ne peut attendre aucun résultat.

L'on visera surtout à réduire l'hyperplasie ganglionnaire par des agents destructeurs tels que le benzol, le thorium, le radium et la radiothérapie.

Le *benzol* ne donne aucun résultat dans la lymphomatose et la lymphogranulomatose ; tout au plus aurait-on produit quelques atténuations passagères dans quelques cas de lymphosarcome. Le *radium* est d'un emploi coûteux, et ne peut pas toujours être appliqué dans les localisations profondes.

Le *thorium* a été employé avec quelques succès dans la lymphogranulomatose et le lymphosarcome ; on doit s'en servir comme adjuvant de la radiothérapie, ou chez des malades intransportables. Dans la maladie de

Sternberg son action est surtout favorable sur la leucocytose ; elle est moindre sur le volume des ganglions (M. Aubertin).

Le traitement chirurgical est très réduit : la splénectomie peut parfois se discuter au cours de formes splénomégamiques de lymphomatose avec peu de ganglions, un état sanguin voisin de la normale et un bon état général. L'extirpation des ganglions accessibles suivie de radiothérapie est à recommander dans le lymphosarcome et peut retarder de quelques années la généralisation ; nous avons pu suivre un lymphosarcome à point de départ sous-maxillaire ainsi traité dont la généralisation ne se produisit qu'après 18 mois (obs. III).

C'est à la *radiothérapie* que l'on devra s'adresser dès que sera posé le diagnostic. En effet c'est par ce moyen que l'on a pu obtenir des améliorations très notables dans toutes les formes d'hyperplasies ganglionnaires. D'autre part en plus de leur efficacité les Rayons X sont plus maniables d'après Beaujard, que le thorium et le benzol ; ces derniers agissent sur l'ensemble de l'économie et ce n'est pas un avantage ; avec les rayons X on peut mieux localiser et doser l'action thérapeutique.

La *lymphomatose* est extrêmement sensible à la röntgenthérapie ; les résultats immédiats sur les ganglions superficiels et profonds sont des plus remarquables (comme nous l'avons vu chez notre malade de l'obs. I). Mais il convient de revoir souvent ces malades et de leur faire de nouvelles irradiations dès que l'on

constate une reprise des symptômes, ce qui se produit fatalement, mais à une échéance assez tardive (3,8 et même 10 ans).

Le *lymphosarcome* est très sensible à ses débuts ; mais on ne pourra appliquer les rayons qu'aux formes très localisées, et avant toute généralisation qui contre-indique formellement le traitement. Sa sensibilité, surtout au cours de la radiothérapie profonde, exige un contrôle soigneux de l'état du sang et de l'état général après chaque application. Aux premières irradiations la rétrocession est très rapide, si rapide même que Regaud et Roux-Berger en font la pierre de touche du diagnostic. Mais la récurrence est la règle et à ce moment la radiorésistance est invincible.

Pour la *lymphogranulomatose*, nous citerons les essais de vaccino-thérapie de Bunting et Yates, et les injections de sérum de malade irradié pratiquées par Lortat-Jacob, tentatives n'ayant eu aucune suite, mais la maladie de Sternberg doit être traitée d'emblée par les rayons (1). Les résultats sont d'autant meilleurs qu'il y a moins de groupes ganglionnaires atteints, que ceux-ci sont moins profonds et que la marche semble moins extensive et fébrile. Les résultats immédiats portent :

1° Sur les ganglions, dont le volume diminue, et qui perdent leur consistance dure et cartilagineuse ;

2° Sur le sang dont la leucocytose baisse rapidement,

(1) Voir l'excellent article de BEAUJARD (*Journ. Méd. Français*, janvier 1928), et consulter l'ouvrage de VIGNAL : *Radiothérapie* (dans *Les Consultations Journalières*, Doin, éd. 1927).

mais dont la polynucléose neutrophile et l'éosinophilie ne semblent pas subir d'abaissement aussi net ;

3° Sur la courbe thermique qui dans les cas localisés tombe aux environs de 37°. Il faudra bien entendu agir avec prudence et surveiller l'état des téguments, la température et le sang après chaque séance (il faut éviter l'anémie). Mais la récurrence est la règle ; l'hyperplasie ganglionnaire reprend et s'étend à de nombreux territoires ; ou, comme l'a constaté M. Aubertin, la cachexie et la fièvre s'installent sans ganglions perceptibles, et on est alors en face d'une maladie générale incurable dans l'impossibilité où l'on est de savoir où diriger l'action thérapeutique. Si la radiothérapie n'influence pas le pronostic général de la lymphogranulomatose elle en retarde dans de fortes proportions l'échéance fatale et donne des rémissions appréciables : 13 mois à 4 ans et demi, d'après Schreiner et Mattick, 2 ans et demi d'après Gilbert. Signalons que les américains Minot et Isaacs ont constaté que sur 475 cas la durée de la maladie de Steberng semblait la même dans les cas irradiés ou non, mais s'agissait-il toujours de la même maladie ?

Tout en restant malgré tout le seul traitement des lymphadénies aleucémiques, la radiothérapie n'est encore qu'une thérapeutique palliative et symptomatique d'affections dont le processus ne peut être atteint dans sa cause même.

VI. — CONCLUSIONS

I. — En présence du syndrome clinique « ADÉNIE DE TROUSSEAU » qui semble correspondre à la description clinique de la maladie de Hodgkin on doit envisager les diagnostics des affections suivantes : *lymphomatose*, *lymphosarcome*, *lymphogranulomatose maligne*, lymphadénies tuberculeuses et syphilitiques. Ces dernières affections entrent dans le cadre de la tuberculose et de la syphilis et c'est aux trois premières que nous réservons le nom de LYMPHADÉNIES ALEUCÉMIQUES. Par ce terme nous entendons les hypertrophies ganglionnaires chroniques à évolution progressive ne s'accompagnant pas d'altérations leucémiques du sang.

II. — La LYMPHOMATOSE se caractérise essentiellement par une hyperplasie lymphatique autonome de la totalité du système hémopoïétique. Les amas de lymphocytes ou lymphomes, lésions bénignes par leur nature peuvent envahir tous les organes.

L'évolution en est lente, presque toujours apyrétique, ne s'accompagne ni de métastases, ni de cachexie précoce. La leucocytose est normale ou légèrement aug-

mentée; il y a *mononucléose* le plus souvent, plus rarement la formule est normale ou à *polynucléose*.

La *transformation en leucémie lymphoïde* est rare, mais il en existe des faits indiscutables. Cette affection, cas particulier le plus fréquent de la lymphomatose, ne se distingue de cette dernière que par sa forte leucocytose avec mononucléose.

III. — Le nom de LYMPHOSARCOME doit désigner le *cancer propre des ganglions* et être réservé à un syndrome clinique d'évolution particulièrement maligne, rapide, cachectisante et accompagnée de métastases. La complexité histologique en est grande. Le classement de ces tumeurs se fait sur la nature de l'élément néoplasique qui peut être soit le *lymphocyte* (lymphocytomes typiques et atypiques de Ménétrier), soit la *cellule réticulo-endothéliale*. Ces réticulo-sarcomes sont rares.

IV. — Les faits réunissant une *coexistence de lésions néoplasiques et inflammatoires*, véritables termes de passage entre le lymphosarcome et la lymphogranulomatose, c'est-à-dire entre la tumeur maligne et l'inflammation se rencontrent et leur classement est difficile.

V. — La LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE OU MALADIE DE STERNBERG présente une autonomie plus grande tant par ses caractères cliniques et hématologiques qu'histologiques. Par sa richesse de symptômes et de localisa-

tions cette affection débute sous les masques les plus variables, parmi lesquels il faut retenir ceux d'une tumeur médiastinale et de tuberculose pulmonaire ou pleurale. Parmi ces symptômes les plus importants et les plus fidèles sont : la fièvre de types divers, la polynucléose neutrophile ; l'éosinophilie est habituelle mais accompagnée toujours par la neutrophilie. La suppuration et l'ulcération ganglionnaires niées par les classiques sont exceptionnelles, mais ont pu être plusieurs fois constatées.

Anatomiquement les lésions consistent en une double prolifération : 1° leucocytaire polymorphe ; 2° endothéliale dont l'expression est la cellule de Sternberg ; sa présence permet d'affirmer la maladie de Sternberg, mais elle peut manquer au début de l'affection, ou revêtir des formes de transition ayant différents aspects de cellules géantes.

De nombreux caractères : fièvre, éruptions cutanées, leucocytose, neutrophilie, prolifération simultanée des cellules endothéliales et leucocytaires doivent la faire ranger parmi les hyperplasies ganglionnaires inflammatoires. L'agent en est inconnu et la preuve bactériologique reste à faire. La tuberculose ne joue aucun rôle déterminant ou prédisposant ; quand elle existe elle est le plus souvent d'apparition récente et surajoutée.

VI. — LES ÉTAPES DU DIAGNOSTIC des lymphadénies aleucémiques seront : les examens clinique, hématologique et histologique. Ce dernier est l'argument le plus important qu'on puisse apporter pour préciser la nature de

l'hyperplasie. Néanmoins, surtout pour le lymphosarcome, il devra souvent tenir compte des données cliniques et hématologiques. La *biopsie* devra toujours être pratiquée et le plus précocement possible.

L'*examen radiologique du médiastin* est indispensable dans tous les syndromes d'hyperplasie ganglionnaire, même superficiels.

VII.— Il n'existe pas de TRAITEMENT spécifique ni curatif des lymphadénies aleucémiques. Les résultats thérapeutiques ne sont que temporaires et les récives sont de règle. Ceux-là sont obtenus uniquement par la *radiothérapie* dont l'action est variable selon la forme traitée : c'est la lymphomatose pour laquelle on note les meilleurs résultats. L'application précoce de ce traitement est la meilleure chance de succès.

On doit aussi retenir le *thorium* qu'on emploiera comme adjuvant ou complément de la radiothérapie, ou chez des malades intransportables.

Vu le Doyen,

H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse,

Léon BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

VII. — BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN. — Lymphocythémie aleucémique transformée en leucémie lymphoïde (*Soc. Méd. des Hôp.*, 23 novembre 1928).

AUBERTIN et POUMAILLOUX. — Stade préleucémique de la leucémie lymphoïde chronique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 16 novembre 1928).

AUBERTIN et LÉVY. — La maladie de Hodgkin ou lymphogranulomatose maligne (*Journal Médical Français*, janvier 1928).

AUBERTIN et DESTOUCHES. — Sur un cas de lymphogranulomatose maligne avec intégrité de la rate (*Soc. Méd. des Hôp.*, 3 mars 1927).

BABONNEIX et TIXIER. — Un cas de splénomégalie chronique terminée par leucémie lymphoïde (*Gazette Médicale de Nantes*, 30 août 1913, n° 35).

BARBIER, GAUTIER, CAILLIAU. — Maladie de Hodgkin à forme abdominale (*Société de dermat.*, séance du 10 mars 1927).

BARD. — De la leucocythémie considérée comme le cancer propre du sang (*Lyon médical*, 1888).

BEAUJARD. — La radiothérapie dans la maladie de Hodgkin (*Journ. méd. Français*, janvier 1928).

BERGER. — Le lymphogranulome malin (*Annales d'anat. path. médico. chirurg.*, 1924, p. 179).

BERGER et BEZANÇON. — Tuberculose ganglionnaire pseudo-lymphadénique (*Bulletin académie de médecine*, 1899, t. XII).

BEZANÇON et GRIFFON. — Lymphadénome ganglionnaire métatypique (*Soc. anatomique*, 30 juin 1899).

BEZANÇON et LABBÉ. — Hématologie. p. 66 et suiv.

BEZANÇON et LABBÉ. — Essai sur l'anat. path. et pathogénie du lymphadénome ganglionnaire (*Cong. Méd. de Lille*, 1899).

BEZANÇON et CLERC. — Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur (*Bull. soc. anat.*, juin 1899).

BOIDIN et HAMBURGER. — Granulomatose maligne à début pleural à forme pseudo-tuberculeuse Tubercules caséux spléniques associés (*Soc. Méd. des Hôp.*, 18 mai 1928).

BOURGES. — Un cas de lymphocythémie aleucémique à marche aiguë et à évolution fébrile (*Soc. Méd. des Hôp.*, 8 mars 1918).

CAUSSADE et SURMONT. — A propos de la pleurésie au début de la granulomatose maligne (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 mai 1928 et 8 juin 1928).

CLERC. — Les lymphadénies (*Nouveau Traité de Médecine*, t. IX, p. 347 et suiv.).

CLERC. — La lymphadénie typique. La lymphadénie atypique (*Presse médicale*, 1910, nos 32, 33, 37).

CLERC. — Leucémie et lymphadénie (*Monde médical*, 13 juin 1925).

COLRAT. — Adénie éosinophilique prurigène (*Thèse de Lyon*, 1921).

CORNIL. — De l'adénie ou hypertrophie des ganglions, suivie de cachexie sans leucémie (*Archives gén. de Méd.*, 1865, t. II, p. 206).

CORNIL et RANVIER. — *Manuel d'Histologie pathologique*, 1901, t. I, p. 430.

COSSY. — Mémoire sur un cas d'hypertrophie ganglionnaire, simple généralisée, sans leucémie (*Echo Méd. de Neuchâtel*, 1861).

CROUZON, BERTRAND et LEMAIRE. — Un cas de maladie de

Hodgkin avec participation splénique et dégénérescence amyloïde du foie (*Soc. méd. des Hôp.*, 27 mai 1927).

DENNIEL. — Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique de la lymphogranulomatose (*Thèse de Paris*, 1924).

DOMINICI et RIBADEAU-DUMAS. — Révision du lymphosarcome (*Soc. de Biologie*, 4 juillet 1908 et 25 juillet 1908).

DUCAMP, JANBON et GUIBERT. — Adénite éosinophilique prurigène et fébrile sans cellules de Sternberg (*Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc*, séance du 30 mars 1928 (Résumé dans la *Gaz. des Hôp.*, 13 juin 1928).

DUCAMP, JANBON, GUIBERT et DUPONNOIS. — Nouveau cas de granulome malin, Forme cervico-médiastinale. Mort par asphyxie (*Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc*, 20 juillet 1928. (Résumé *Gaz. des Hôp.*, 3 octobre 1928).

DUCLION. — Contribution à l'étude du lymphosarcome et de la tuberculose hypertrophiante méconnue des ganglions lymphatiques (*Thèse de Bordeaux*, 1896).

H. DURAND. — La lymphogranulomatose maligne (*Journal de méd. et de chirg. pratiques*, 25 juillet 1928).

FAVRE. — L'adénie éosinophilique prurigène (*Annales de dermat. et syphil.*, année 1918-19, t. VII, n° 1).

N. FIESSINGER et CATTAN. — A propos de l'association de granulomatose maligne et de tuberculose (*Soc. Méd. des Hôp.*, 18 mai 1928).

FERRATA (26^e Congrès italien de Méd. interne). (Rés. dans *Ann. mal. du cœur*, 1921, p. 524).

FIRKET. — Sarcomes lymphoïdes et hyperplasies réticulo-endothéliales (*Soc. de biologie*, 3 décembre 1927, p. 1820).

GASTINEL, REILLY et POTEZ. — Comment faut-il comprendre la maladie de Hodgkin (*Bulletin Médical*, 1923, n° 2).

GÉNÉVRIER et LORRAIN. — Un cas de mal. de Hodgkin à forme médiastinale (*Soc. Méd. des Hôp.*, 31 mars 1922).

GOORMAGHTIGH. — Sur la prolifération maligne du tissu

réticulo-endothélial des ganglions lymphatiques (*Soc. de Biologie*, 31 janvier 1923).

GOUGET et THIBAUT. — Infiltration massive des reins dans un cas de leucémie lymphatique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 12 mai 1911).

GUGGENHEIM. — De la lymphogranulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoïétique (*Thèse de Paris*, 1912-13).

CUILLERMET. — De l'Adénie ; sa nature infectieuse (*Thèse de Lyon*, 1890).

HODGKIN. — On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen (*Méd. chirur. transact.*, 1832, vol. XVII. p. 68).

HUDELO et CHABANIER. — Prurigo lymphadénique (*Soc. de dermat. et de syphil.*, séance du 10 avril 1919).

HUDELO, RABUT, KAPLAN, RAPOUNE. — Sur deux cas de maladie de Hodgkin terminés par tuberculose pulmonaire (*Soc. de dermat.*, séance du 7 juillet 1927).

KUNDRAT. — Ueber Lymphosarkomatosis (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1893, p. 311).

LACRONIQUE. — Maladie de Hodgkin ; Lymphogranulomatose (*Thèse de Lyon*, 1912-13).

LANGERON. — Syphilis et mal. de Hodgkin (*Soc. Méd. des Hôp.*, 9 décembre 1927).

LETULLE. — Lymphocytome malin (*Ann. des mal. du cœur*, 1927, n° 11).

LORRAIN et RENDU. — Maladie de Hodgkin et suppuration ganglionnaire (*Soc. anatomique*, décembre 1923).

LOUSTE et LÉVY-FRANKEL. — Les manifestations cutanées de la lymphogranulomatose infectieuse aiguë (*Journal Méd. Français*, janvier 1928).

MARCHAL. — Un cas de granulomatose maligne chez un tuberculeux fibreux pulmonaire (*Soc. Méd. des Hôp.*, 10 février 1928).

MASSON. — Les tumeurs (*Traité de Pathologie médicale de Sergent* t. XXVII, 1923, p. 249 et suiv.).

MÉNÉTRIER et Mme BERTRAND-FONTAINE. — Sur un cas de granulomatose maligne médiastinale à début pleural (*Soc. Méd. des Hôp.*, 18 janvier 1924).

NANTA. — Lymphogranulomatose ulcéreuse, Mal. de Hodgkin (1^{er} Congrès des Dermato. et Syphil. Français, Paris 6-8 juin 1922).

PRADE. — Contribution à l'étude du lymphosarcome (*Thèse de Bordeaux*, 1926).

PRETI. — Transformation d'une lymphadénose aleucémique en leucémique (*Riforma medica*, 14 février 1914, n° 17).

PRIEUR. — La maladie de Sternberg (*Thèse de Paris*, 1924).

QUIGNON. — Contribution à l'étude du lymphosarcome du médiastin (*Thèse Paris*, 1923).

LOUIS RAMOND. — La maladie de Hodgkin (*Conf. de clinique Méd. pratique*, 6^e série).

RIEUX. — Revue critique de la pseudo-leucémie (*Ann. des maladies du cœur*, juillet 1912).

RIEUX. — *Traité d'Hématologie clinique*.

RIEUX. — La Maladie de Hodgkin (*Paris Méd.*, avril 1913, p. 573).

SABRAZÈS. — Leucémie et adénie (*Congrès Français de Méd. de Lille*, 1899).

SABRAZÈS. — Sur la lymphogranulomatose maligne (*Soc. de Biologie*, 1926).

SABRAZÈS. — Histogenèse et diagnostic du lymphosarcome (*Jour. Méd. Français*, janvier 1928).

SABRAZÈS. — Lymphadénie d'origine tuberculeuse (*Bull. de la soc. anat. et physiol. de Bordeaux*, 8 février 1892).

SILLMANN, CRÉHANGE, CHALNOT. — Un cas de prurigo lymphadénique (*Réunion dermato de Nancy*, 8 juillet 1927).

TROUSSEAU. — De l'adénie (*Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu*, t. III, p. 609).

VAQUEZ et RIBIERRE. — Lymphocythmie leucémique et aleucémique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 27 juillet 1900).

VAQUEZ et RIBIERRE. — Lymphadénome atypique avec polynucléose (*Soc. Méd. des Hôp.*, 14 décembre 1900).

VAQUEZ et RIBIERRE. — Lymphocythémies aleucémiques (*Soc. Méd. des Hôp.*, 7 novembre 1902).

VASILIU TITU et GOIA ION. — La granulomatose maligne (*Annales anat. path. et d'anat. médico. chirur.*, janvier 1917, t. IV, n° 1).

WIDAL et LESNÉ — Adénie avec éosinophilie (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1899, p. 696).

P. E. WEILL. — *Nouveau traité de médecine*, t. IX, p. 547 et suiv.).

P. E. WEILL et R. CAHEN. — Stades précoces de la leucémie (*Soc. Méd. des Hôp.*, 23 novembre 1928).

P. E. WEILL et CLERC. — De la lymphadénie lymphatique aleucémique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 10 octobre 1902).

TABLE DES MATIÈRES

I. — INTRODUCTION	9
II. — HISTORIQUE.....	12
III. — CLASSIFICATION ET FORMES ANATOMO-CLINIQUES ...	26
1 ^o <i>Lymphomatose</i>	28
Observations I et II	38
2 ^o <i>Lymphosarcome</i>	50
Observations III et IV	58
3 ^o <i>Lymphogranulomatose maligne</i>	69
Observations V, VI, VII, VIII	89
IV. — DIAGNOSTIC	103
V. — TRAITEMENT	112
VI. — CONCLUSIONS	117
VII. — BIBLIOGRAPHIE	121
